

**Langzeitwirkung weiblicher Sexualhormone
(insbesondere oraler Kontrazeptiva) auf das
Verhalten der Serumlipide und Serumproteine
der gesunden Frau**

Alois Markl

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Städtischen Frauenklinik Esslingen
Direktor: Prof.Dr.med.H.Burger

Langzeitwirkung weiblicher Sexualhormone
(insbesondere oraler Kontrazeptiva) auf
das Verhalten der Serumlipide und Serum-
proteine der gesunden Frau.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alois Markl
aus Regensburg
München 1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.H.Burger

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.J.Zander

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.Juni 1973

Inhalt

	Seite
Weibliche Sexualhormone, Blut und Blutgefäßsystem	3
Blut, Blutgefäßsystem und Serumlipide	5
Weibliche Sexualhormone und Proteine	6
Weibliche Sexualhormone und Leberfunktion	7
Weibliche Sexualhormone und Kohlenhydratstoffwechsel	8
<u>Versuchsbeschreibung</u>	10
Versuchspersonen und verabreichte Medikamente	10
Gewinnung und Aufbereitung der Blutproben und chemische Bestimmungsverfahren	14
Statistische Auswertung der Ergebnisse	14
<u>Ergebnisse</u>	16
Zusammenfassung der Wirkungen oraler Kontrazeptiva auf Serumlipide und Serumproteine	37
Der Zyklus nach längerer Anwendung oraler Kontrazeptiva	39
Zusammenfassung der Wirkungen der Östrogensubstitution auf Serumlipide und Serumproteine	50
<u>Diskussion</u>	51
Cholesterin	51
B-Lipoproteide	54
Phospholipide	54
Glycerin	56
Serumproteine	58
<u>Zusammenfassung</u>	62
<u>Literaturverzeichnis</u>	64

Die in der Form von Kombinations- und Sequentialpräparaten weit verbreiteten oralen Kontrazeptiva und die Östrogenpräparate beeinflussen die meisten Organe des Körpers, Funktionen und Regelmechanismen, von der Psyche bis hin zum Skelettsystem. Dabei zeigt die Mehrzahl der Frauen keine nennenswerten Nebenerscheinungen. Eine Reihe klinisch-biochemischer Standardwerte müssen aber bei Verabreichung dieser Medikamente anders beurteilt werden <70><108><150>.

Weibliche Sexualhormone, Blut und Blutgefäßsystem

Als ernst zu nehmende Gefahren werden immer wieder Gefäßkomplikationen genannt. Die Angaben der verschiedenen Autoren widersprechen sich jedoch bezüglich der Gefährdung durch weibliche Sexualhormone.

Vor allem in älteren Veröffentlichungen wird ein Zusammenhang hormonale Kontrazeptiva - thrombotisches Geschehen verneint <13><38><59><64><65><141><159>, wobei z.T. Kompensationsmechanismen als Erklärung angegeben werden <21><48><53><89>. Eine Thromboseförderung durch Gestagene bestreiten Nilsson und Kullander (1967)<101>. Die Problematik der Schlußfolgerungen aus klinischen Fallberichten erwähnt Kistner: Zwei Frauen, die die Pilleneinnahme verschoben, bekamen eine Venenentzündung <84>.

Eine andere Gefäßkomplikation, die Arteriosklerose, soll nach weit verbreiteter Meinung durch Östrogene gehemmt werden <30><51><62><92><142><143>. Bei oralen Kontrazeptiva erscheint die Wirkung nicht voraussagbar, da möglicherweise hierbei eine im Endeffekt antiöstrogene Wirkung mancher Gestagene <7><9><56><70><115><139> oder eine Umwandlung einiger anderer Gestagene in Substanzen mit östrogener Wirksamkeit <54><118> eine Rolle spielt.

Ludwig weist darauf hin, daß es keine Methode gibt, ein erhöhtes Thromboserisiko in vitro zu bestimmen <91>. Damit es

aber zu einer Blutgerinnung kommen kann, müssen die drei Vorbedingungen Blutfaktor, Strömungsfaktor, Wandfaktor wirksam werden.

Nach Harn und Rose (1969) sind die Thrombozyten in ihrer Zahl und vor allem Adhäsivität unverändert <60>. Auf eine gesteigerte Fibrinolyseaktivität wurde wiederholt hingewiesen. Eine Verfassergruppe berichtet über eine Zunahme des Venentonus bei einer der Orthostase entsprechenden Druckbelastung <125>.

Im Gegensatz dazu wurden Veränderungen des Blutfaktors, größtenteils im Sinne einer Hyperkoagulabilität, nachgewiesen durch Bestimmung der Gerinnungsfaktoren <4><40><55><64><69><110><158> oder mit Hilfe von summarischen in vitro-Funktionstests des Gerinnungssystems <27><114><126><145>. Interessant (im Hinblick auf den Plasmalipidhaushalt) erscheint eine Änderung des Thrombozytenverhaltens, das möglicherweise jedoch vom verabreichten Präparat abhängt <10><12><70><91><109>. In einigen Arbeiten finden sich Hinweise auf Veränderungen des Strömungs- und Wandfaktors <70><91><108>. Feuerstein (1969) vertritt die Ansicht, daß unter dem Einfluß oraler Kontrazeptiva ein Tonusverlust der Venen (speziell der Oberschenkelsaphena) auftritt <49>. Intima- und Mediaschäden wurden gesehen <71>(jedoch nicht im Sinne einer Arteriosklerose)><140><91>. Östrogenstimulierte Veränderungen des Bindegewebsstoffwechsels mit vermehrter Kollagensynthese u.a. in der Aorta werden von Seal und Doe erwähnt<127>.

In die gleiche Richtung gehen die Meinungen verschiedener Verfasser, die bei belasteter Anamnese vor der Anwendung der Pille warnen <48><50><57><58><81><84><119><149>, oder die aus klinischen Beobachtungen einen Zusammenhang Pille - Thromboseereignis ableiten <5><8><14><50><83><87><90><94><95><96><116>.

In letzter Zeit wird eine geringe Erhöhung des Risikos, eine Gefäßkomplikation bei Einnahme oraler Kontrazeptiva zu bekom-

men, auf Grund retrospektiver Statistiken als gegeben betrachtet <70><81><91><93><108><122><144>. Als Gefäßkomplikationen werden meistens angeführt: Thrombosen, Thrombophlebitiden und Thromboembolien, hauptsächlich des Venensystems <91>.

Blut, Blutgefäßsystem und Serumlipide

An der Entstehung von Gefäßkomplikationen sind viele Faktoren beteiligt. Stets scheinen die Gefäßerkrankungen begleitet zu sein von Veränderungen im Lipidstoffwechsel. Einige Autoren erwähnen einen Einfluß der Plasmalipide auf die Thrombozytenaggregation/adhäsivität <35><91><142>. Abnormale Plasmalipidmuster sind mit Gefäßwandveränderungen im Sinne einer Atherosklerose und auch im Sinne einer gerinnungsfördernden Wirkung (Thrombose) vergesellschaftet <17><30><34><35><39><62><74><80><82><91><92><108><123><124><128><129><142><153><156><160><161>. Die Bedeutung der verschiedenen Plasmalipidfraktionen für die Pathogenese und die Schwere einer Erkrankung werden verschieden beurteilt: Ob Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie oder beide zusammen pathognomisch sind, ist offenbar noch nicht entschieden. Auch die Art des Lipoproteidspektrums bei gegebener Lipidämieform und das Verhältnis gesättigte/ungesättigte Fettsäuren scheint bedeutsam zu sein.

Andererseits werden Veränderungen der Plasmalipidkonzentrationen - auch unter Berücksichtigung der Plasmavolumenänderung - regelmäßig bei gesunden Schwangeren beobachtet <1><3><18><72>.

Weiterhin hängt das Lipidstoffwechselgeschehen stark ab von Parametern wie Ernährung <9><62>^{<87>}<92>, Rauchen <98><142>, Alkoholgenuß <147>, Einnahme bestimmter Medikamente und einer Reihe von Erkrankungen <128><135>.

Weibliche Sexualhormone und Proteine

Plasmaproteine binden Hormone, auch die weiblichen Sexualhormone <15><62><120>, sowie Stoffwechselmetaboliten, und fungieren als Transportkörper. Sie spielen damit gerade auch im Lipidstoffwechsel eine wichtige Rolle. Östrogene bleiben sogar ohne Einfluß auf die Serumlipide und Serumlipoproteine, wenn in der Nahrung Protein fehlt <51>. Ein Autorenenkollektiv führt die meisten Veränderungen der klinisch-chemischen Normalwerte auf Veränderungen der einzelnen Serumproteinfraktionen zurück <150>. Es ist auch denkbar, daß die Wirksamkeit der Hormone, hier der weiblichen Sexualhormone, über die Proteinbindung gesteuert wird: es ist eine Verteilungssteuerung der endokrinen Aktivität auf die verschiedenen Zielorgane möglich <Keller et al, zit.in 111> und eine Verhältnissteuerung freies/gebundenes Hormon im Plasma.

Andererseits ist bekannt, daß ein Eingriff in die RNA- und Proteinbiosynthese zu den zeitlich frühesten Effekten des Östradiols gehört <24><76><80><162>. Eine Steuerung der Genaktivität sowohl durch Östrogene als auch durch Progesteron wurde bereits vermutet <103><162>. Auch eine kompetitive Enzymhemmung durch Östrogenester wird diskutiert.<111>.

Von der Schwangerschaft her sind Veränderungen des Elektropherogramms bekannt <28><31><66>, weshalb Abweichungen einzelner Serumproteinwerte von den Normalwerten bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva zu erwarten sind. Abweichungen wurden auch verschiedentlich bestätigt <36><70><99><112><113><127>. Einen Einfluß auf Plasmaproteine haben dabei die Östrogene; die Gesamtgestagenosis ist von geringerer Bedeutung <88>.

Wenn auch eine summarische Probe, wie die der CAF-Elektrophorese, keinen Hinweis auf eine bestimmte Veränderung oder einen bestimmten Pathomechanismus zu liefern vermag, so deutet

doch ein verändertes Proteinspektrum auf Veränderungen/
Störungen an der Leber, der Niere oder auf andere Stoff-
wechselveränderungen/störungen hin.

Weibliche Sexualhormone und Leberfunktion

Als zentrales Stoffwechselorgan beeinflusst die Leber sehr viele Stoffwechselvorgänge des Protein- und Lipidstoffwechsels: Da Veränderungen der Blutlipidwerte entweder über einen gestörten Abstrom oder über einen gestörten Zustrom von Lipiden/Lipoiden möglich sind, kommt dem Leberverhalten unter dem Einfluß weiblicher Sexualhormone besondere Bedeutung zu. Einige Autoren vermuten in der Leber sogar den Angriffsort der oralen Kontrazeptiva für die Lipidsynthese über eine Beeinflussung der Lipoproteinsynthese <9><155>. Aussagen über eine Stoffwechselbeeinflussung durch weibliche Sexualhormone setzen daher eine normale Leberfunktion voraus.

Gesunde Schwangere zeigen häufig abnormale Ergebnisse der Leberfunktionstests. Ähnliche Wirkungen werden als Folgen der hormonalen Kontrazeptiva, Gestagene und besonders Östrogene diskutiert <22><24><25><29><45><46><47><54><70><77><102><106><108><113><117><118><151>.

Okamura fand keine histologischen Veränderungen <102>. Einige Autoren veröffentlichten Laborergebnisse, aus denen sich keine Hinweise für Leberschäden ableiten lassen <16><20><36><150>.

Cholestatische Veränderungen nach der Einnahme oraler Kontrazeptiva glaubt dagegen eine Verfassergruppe histologisch nachgewiesen zu haben <22>. Eine gefundene BSP-Retention könnte durch eine Permeabilitätsänderung der Leberzellen <117> oder wenigstens zum Teil durch Änderungen der Serumalbuminkonzentration und verschiedene Bindungsfähigkeit des Serumalbumins für BSP bedingt sein <29>. Einige Verfasser warnen vor der Anwendung von Sexualhormonen bei geschädigter Leber,

wenn sie auch abnormalen Testergebnissen keine pathognomische Bedeutung beimessen <70><108><151>.

Für veränderte Ergebnisse der Leberfunktionsproben sollen die Östrogene <25>, die Gestagene <47><102>, nur C-17 substituierte Steroide und methyliertes Östrogen <45><46> verantwortlich sein. Die Art der Steroide scheint auf die Laborergebnisse Einfluß zu haben.

Weibliche Sexualhormone und Kohlenhydratstoffwechsel

Nach der derzeitigen Auffassung beeinflussen sich der Lipidstoffwechsel und der Kohlenhydratstoffwechsel gegenseitig <11><86><105><128><130><153>. Auch hierbei spielen die Serumproteinfraktionen und die Leber eine Rolle <100><128>.

Verschiedene Autoren meinen, orale Kontrazeptiva erhöhen den mittleren Nüchtern-Blutzuckerwert nicht <107><108><132><133><134>; andere halten nur Mestranol für eine diabetogene Substanz <54><104>, wobei die diabetogene Wirkung gekoppelt ist mit einem starken Überwiegen der Hypertriglyceridämie <54>. Eine Untersuchungsgruppe konnte die letzte Feststellung nicht bestätigen <157>. Überwiegend wird heute die Auffassung vertreten, auf eine diabetogene Wirkung müsse man bei der Anwendung oraler Kontrazeptiva achten <75><118><131><154>.

Der Plasmainsulinspiegel wurde nach Verabreichung oraler Kontrazeptiva erhöht gefunden <131><132><133><154>, außer bei Verabreichung geringer Gestagendosen <32>.

Dagegen ist ein Anstieg des freien Cortisol- und Transcortinspiegels im Plasma für hormonale Kontrazeptiva und östrogene Verbindungen charakteristisch <70><75><120>.

Über erhöhte STH-Werte nach Verabreichung einiger oraler Kontrazeptiva berichtet Steiner (1969)<136>.

Abweichungen der Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionstests treten nach Winnikoff bei Einnahme oraler Kontrazeptiva auf<152>.

nach Brehm und Käser nicht <13>.

Die Abhängigkeit anderer Insulinantagonisten, der NNM-Hormone, von den Sexualhormonen scheint unbekannt zu sein.

Es ist jedoch fraglich, ob die genannten Veränderungen ausreichen, um den Lipidstoffwechsel über den Kohlenhydratstoffwechsel stärker zu beeinflussen <10>.

Versuchsbeschreibung

In der vorliegenden Arbeit werden die Fragen untersucht:

- 1) Ändert sich hinsichtlich des Lipidstoffwechsels das Muster der Sofortwirkungen der oralen Kontrazeptiva und Östrogene <17> während einer längeren Einnahmezeit?
- 2) Bilden sich während einer längeren Behandlung entstandene Veränderungen des Lipid- und Proteinstoffwechsels nach dem Absetzen der Medikamente wieder zurück, und wie schnell läuft dieser Rückbildungsvorgang ab?
- 3) Hängt das Fett- und Eiweißstoffwechselgeschehen von den Östrogenen oder den Gestagenen, von der Art der Hormone und ihrer verschiedenartigen Dosierung ab?

Versuchspersonen und verabreichte Medikamente

Es wurden zwei Untersuchungsreihen durchgeführt:

Zu der einen Reihe gehören fünf Gruppen gebärfähiger Frauen, von denen vier Gruppen Kombinationspräparate und eine Gruppe ein Sequentialpräparat viele Monate hindurch erhielten.

Zur anderen Reihe gehören eine Gruppe postmenopausaler Frauen, die viele Monate lang konjugierte Östrogene erhielten, und eine Gruppe von Frauen mit Zustand nach Totalexstirpation des Uterus und der Ovarien, die drei Monate lang ein halbsynthetisches Östrogen erhielten.

Die verabreichten Präparate, ihre chemische Zusammensetzung und Dosierung sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Bei beiden Untersuchungsreihen - orale Kontrazeptiva und Östrogene - wurden die Frauen nicht von vornherein ausgewählt, sondern nachträglich diejenigen bestimmt, die die Voraussetzungen für diese Untersuchung erfüllten. Aus diesem Grunde war eine Aufteilung in Gruppen gleicher Einnahmedauer und gleichen Alters nicht möglich, obwohl beide Faktoren

sowohl die Laborwerte als auch die klinischen Symptome beeinflussen <9><30><62><81><82><123><137><154>. Ebenfalls in Tabelle 1 werden deshalb die Mittelwerte beider Parameter angegeben.

Bei den Meßreihen innerhalb einer Gruppe variierte die Anzahl der Versuchspersonen; andererseits gehen in den Vergleich alle Einzelwerte ein. Die mittlere Einnahmedauer wurde daher aus den Einnahmezeiten aller Patientinnen einer Gruppe - nicht nur aus denen der zahlenmäßig stärksten Meßreihe - ermittelt nach den Beziehungen:

$$\overline{\Delta t} = \sum_p \Delta t_p / n; \quad \Delta t_p = t_{1p} - t_{0p};$$

mit: $\overline{\Delta t}$ = mittlere Einnahmedauer

t_{0p} = Einnahmebeginn der Frau p

t_{1p} = Einnahmeende der Frau p

n = Zahl der Frauen einer Gruppe

Bei dieser Vereinfachung wird allerdings vorausgesetzt, daß sich die Ergebnisse nach langer Einnahmezeit innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums nicht mehr wesentlich ändern. Von Seiten anderer Autoren liegen hierüber keine konkreten Angaben vor. Im gleichen Sinne sind die Angaben des mittleren Alters zu verstehen.

Die Frauen, deren Ergebnisse ausgewertet wurden, hatten vorher keine hormonalen Kontrazeptiva bzw. Östrogene bekommen und nahmen außer den Hormonpräparaten keine weiteren Medikamente ein. Frauen mit eindeutig pathologischen Elektrophoreseergebnissen, klinischen Zeichen einer Leber- oder Nierenerkrankung, pathologischen Blutdruckverhältnissen und Diabetes mellitus blieben unberücksichtigt. Alle gebärfähigen Frauen hatten vor der Behandlung einen biphasischen Zyklus.

Tabelle 1: Zusammensetzung und Dosierung der verwendeten Präparate, Anzahl und mittleres Alter der Versuchspersonen, mittlere Einnahmedauer

Präparat	mg	Gestagen	mg	Östrogen	mittl. Einnahmedauer t (mon)	mittl. Alter $\overline{m \pm s}$ V.Gr. K.Gr.	Zahl der Versuchspersonen n
Eugynon ^R (Kombpräp)	0,5	Morgestrel (19Norsteroid)	0,05	Äthinyl- östradiol	17(≥ 12)	34 $\pm$ 6 20-35	64 28
Anovlar ^R (Kombpräp)	4	Norethisteron- acetat (19Norsteroid)	0,05	Äthinyl- östradiol	20(≥ 12)	35 $\pm$ 7 20-35	9 28
Lyndiol2,5 ^R (Kombpräp)	2,5	Lynestrenol (19Norsteroid)	0,075	Mestranol	16(≥ 12)	34 $\pm$ 6 20-35	5 28
Aconcen ^R (Kombpräp)	3	Chlormadinon- acetat (Progesteron- derivat)	0,1	Mestranol	16(≥ 12)	37 $\pm$ 8 20-35	6 28
Estirona21 ^R (Sequpräp)	1,5	Chlormadinon- acetat (Progesteron- derivat)	0,1	Mestranol	18(≥ 12)	34 $\pm$ 5 20-35	6 28
Progynova ^R (Östrogen)			2,0	Östradiol-3 valerianat		47 $\pm$ 7 52	16 13
Presomen ^R (Östrogen)			1,25	natürliche konjugierte Östrogene	22(≥ 12)	48 $\pm$ 7 49,5	10 30

V.Gr. = Versuchsgruppe

K.Gr. = Vergleichsgruppe

Kombpräp = Kombinationspräparat

Sequpräp = Sequentialpräparat

Tabelle 2: Bestimmungsmethoden und Normalbereiche

Gesamtlipide:	nach Chabrol und Charonnat <23> in der Modifikation von Devon und Schmitt <37>	500-800mg/100ml
Gesamtcholesterin:	nach Watson <148>	132-300mg/100ml
Freies Cholesterin:	nach Hoeflmayr und Fried <67>	60-80mg/100ml
Cholesterinester:	Differenz aus Gesamtcholesterin und Freies Cholesterin	
Cholesterinester-Gesamtcholesterin-Quotient:		
Phospholipide:	nach Hoeflmayr und Fried <68>	150-250mg/100ml
Gesamtcholesterin-Phospholipid-Quotient:		
β -Lipoproteide (LDL):	immunologische Bestimmung nach Bergquist	bis 30 Einheiten
Gesamtglycerin:	enzymatische Bestimmung nach Kreutz <85>, Eggstein und Kreutz <43> und Eggstein <41>	
Freies Glycerin:	analog Gesamtglycerinbestimmung	0,5-1,7mg/100ml
Glycerid-Glycerin:	Differenz aus Gesamtglycerin und Freies Glycerin	7,7-17,9mg/100ml
Neutralfette:	aus der Abschätzung nach Eggstein und Kreutz <43>: Neutralfette·mg/100ml=9,62·Glycerid-Glycerin·mg/100ml	74,0-172,0mg/100ml
Präalbumin:	CAF-Elektrophorese	2,0-5,0%
Albumin:	CAF-Elektrophorese	50,0-67,5%
α_1 -Globulin:	CAF-Elektrophorese	1,5-3,5%
α_2 -Globulin:	CAF-Elektrophorese	4,0-7,5%
β -Globulin:	CAF-Elektrophorese	7,0-10,5%
γ -Globulin:	CAF-Elektrophorese	12,5-18,0%
Gesamtprotein:		6,8-8,5g/100ml

Gewinnung und Aufbereitung der Blutproben und chemische Bestimmungsverfahren

Frauen, die mindestens acht Stunden nüchtern waren, wurde morgens die Blutprobe, 10ml Venenblut, einer Vene der Ellenbeuge entnommen. Die Blutentnahme erfolgte nach einer Ruhezeit im Sitzen. Einflüsse der Circadianperiode <138>, einer postprandialen Lipidämie <146> und des vegetativen Nervensystems <42><105><121> (durch unterschiedliche Belastungen und Körperstellungen <155>) sollten dadurch ausgeschlossen werden.

Den Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, wurde das Venenblut am ersten Tag der Abbruchsblutung nach dem Absetzen des Präparats und jeweils am ersten Tag der nachfolgenden Regelblutungen des ersten und zweiten Menstruationszyklus entnommen. Den Frauen, die allein Östrogene bekommen hatten, wurde das Venenblut am Ende des letzten Behandlungszyklus entnommen. Die Zeit von einigen Tagen zwischen der letzten Tabletteneinnahme und dem Eintritt der Entzugsblutung hat nach unserer Erfahrung und nach Hazard et al. <61> praktisch keinen Einfluß auf die Serumwerte.

Die frischen Blutproben wurden zentrifugiert, und das Serum tiefgekühlt bis zur Aufarbeitung aufbewahrt.

Die Bestimmungsmethoden und die Normalbereiche der Serumlipidfraktionen und der Serumproteinfraktionen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Statistische Auswertung der Ergebnisse

Im vorliegenden Fall sind Probenmittelwerte, die zu verschiedenen Zeiten und aus einer wechselnden Anzahl von Personen gewonnen wurden, zu vergleichen.

Die verschiedenen Stichprobengruppen erwiesen sich nach dem χ^2 -Test als hinreichend normalverteilt. Alle nach dem Abset-

zen der Präparate ermittelten Werte sind statistisch unabhängig nur von den Vergleichswerten. Unter den Stichproben sind einige mit heterogenen Varianzen enthalten.

Als Testverfahren ist daher der t-Test für statistisch unabhängige Stichproben brauchbar, zumal der Rechenaufwand durch die Verwendung eines programmierbaren Rechners in Grenzen bleibt <26><33><34><63><97>. Der Nachteil geringerer Aussagekraft gegenüber dem t-Test für den korrelierten Fall fällt nicht ins Gewicht, da hier nur interessiert: Bleibt eine Abweichung vom Vergleichswert (vor der Behandlung) signifikant oder verschwindet sie? Durchgeführte Vergleichsrechnungen lieferten keine wesentlich verschiedenen Aussagen.

Die Vergleichswerte wurden als Nullwerte (0) einer Kurzzeituntersuchung bereits veröffentlicht <17>. Lediglich für einen Teil der Östrogenmeßreihen (Progynova^R) wurde eine neue Vergleichsgruppe aufgestellt.

Die in <17> angegebenen Zahlen der Standardabweichung (s') der Eugynon^R- und der Presomen^R- Reihe mußten, um hier als Standardabweichung (s) für einen Vergleich verwendet werden zu können, mit dem Faktor $N/(N-1)^{1/2}$ multipliziert werden nach der Gleichung

$$s = N/(N-1)^{1/2} \cdot s'; \quad N = \text{Zahl der Versuchspersonen.}$$

Für die Ermittlung der Standardabweichungen der Mittelwerte von Stichproben und für den t-Test, sowie den χ^2 -Test, wurden die üblichen Beziehungen benutzt <97>; <34>:S.160 Nr. 492b; S.170.3 Abs.16B,16C; S.165-166>.

Für Probenzahlen $N \geq 3$ wurde die Standardabweichung berechnet und der t-Test durchgeführt. Das Ergebnis des t-Tests, die x%-Signifikanz, gibt den Prozentsatz x an, der zur sicheren Behauptung, die Mittelwerte sind verschieden, fehlt. Als geeigneter Wert wurde $x = 1$ gewählt.

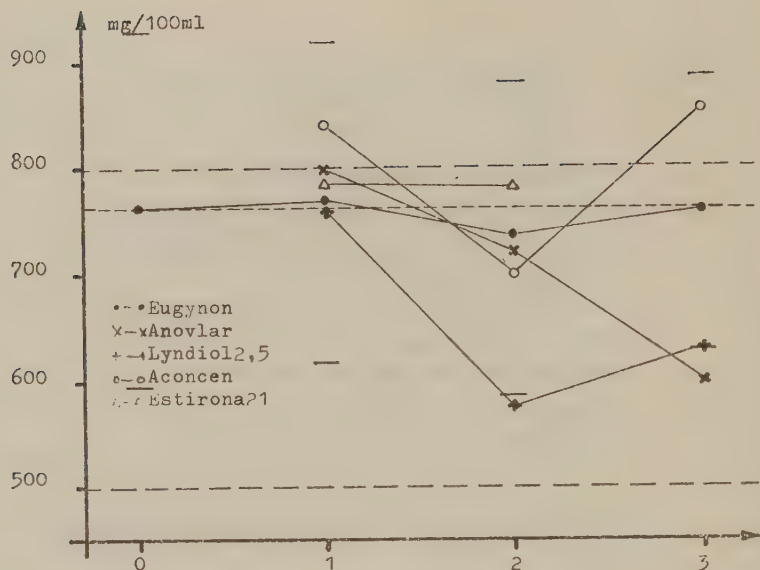
Ergebnisse

Die Mittelwerte der Fett- und Proteinfractionen für alle oralen Kontrazeptiva sind in den Abb. 1 mit 19 (Legende dazu: Tabelle 3) graphisch dargestellt, die Standardabweichungen der besseren Übersichtlichkeit halber aber nur für Eugynon^R - die Zusammensetzung, für die sich die größte Versuchspersonenzahl ergab. Eingetragen sind auch noch die Grenzen des Normalbereichs. Die Ergebnisse für die Östrogene sind in ähnlicher Weise in den Abb. 20 mit 38 dargestellt. Bei der Beurteilung der teilweise stark schwankenden Kurven in den graphischen Darstellungen ist zu berücksichtigen, daß verschiedene Stichproben aus sehr wenigen Werten, manche nur aus einem Einzelwert bestehen.

Tabellarisch sind für die einzelnen Serumfraktionen Mittelwert, Standardabweichung, Anzahl der Versuchspersonen und Signifikanz auf dem 1%-Niveau des Zeit- und Präparatvergleichs zum Zeitpunkt des Absetzens und einen Monat bzw. zwei Monate nach dem Absetzen der verschiedenen Präparate angegeben (Legende dazu: Tabelle 3). Außerdem werden noch Mittelwert, Standardabweichung und Anzahl der Versuchspersonen der Vergleichsgruppe für die verschiedenen Serumfraktionen aufgeführt. Die Heterogenität/Homogenität ist nicht besonders vermerkt, ebensowenig wie das zahlenmäßige Ergebnis des t-Tests.

Tabelle 3 : Legende zu den Abbildungen 1 mit 38

E	Einheiten
$\bar{X}$	Mittelwert einer Stichprobe
s	Standardabweichung einer Stichprobe
N	Anzahl der Meßwerte einer Stichprobe
×	Signifikanzen:
	s = Signifikanz auf dem 1%-Niveau beim Zeit- vergleich
	ś = Signifikanz auf dem 1%-Niveau beim Präpa- ratvergleich
0	Werte vor der Behandlung
1	Werte zum Zeitpunkt des Absetzens der Präparate
2	Werte: 1 Monat nach Absetzen der Präparate
3	Werte: 2 Monate nach Absetzen der Präparate
— · —	Streubereich
— — — — — —	Normalbereich
- - - -	Vergleichswert



	0				1				2				3			
	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$
Eugynon	764	167	28		768	151	64		733	147	45		757	129	9	
Anovlar					799	108	9		720	149	4		598		2	
Lyndiol 2,5					759	213	5		575		2		630		1	
Aconcen					840	100	6		700		1		855		2	
Estirona 21					785	97	6		780	79	3					

Abb. 1 Gesamtlipide nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Gesamtlipidmittelwerte liegen innerhalb des Streubereichs für Eugynon und in der oberen Hälfte des Normalbereichs.

Es lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen, weder zwischen den Präparaten noch zwischen dem Kontrollwert und den Mittelwerten zu den verschiedenen Zeiten nach dem Absetzen.

Der Tendenz nach bleiben die Werte für Eugynon, Aconcen und Estirona 21 auch nach dem Absetzen gleich, für Anovlar und Lyndiol 2,5 sinken sie ab.

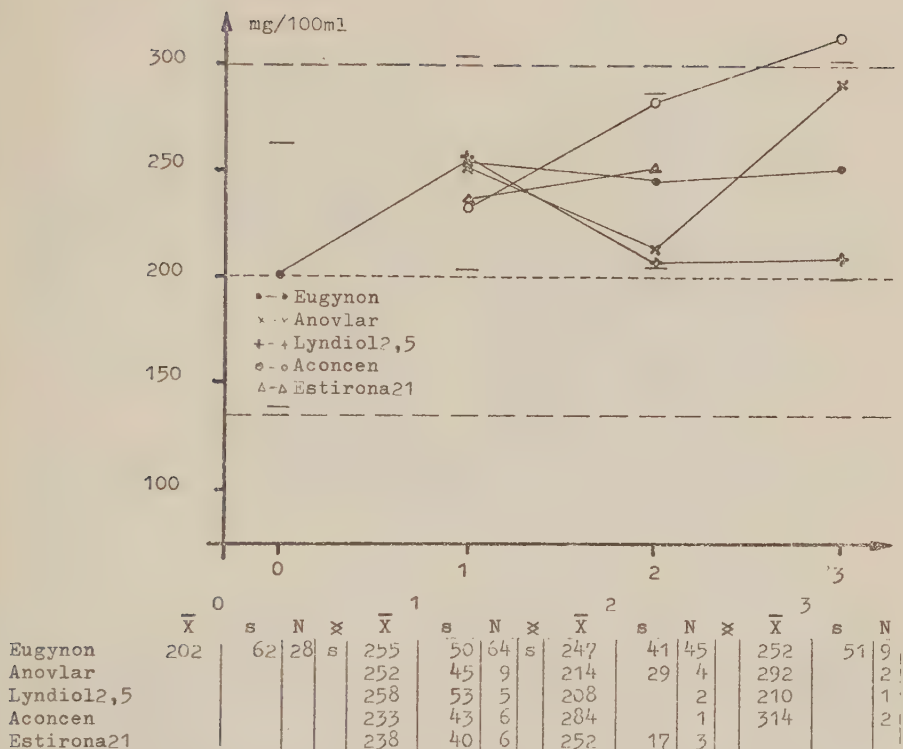


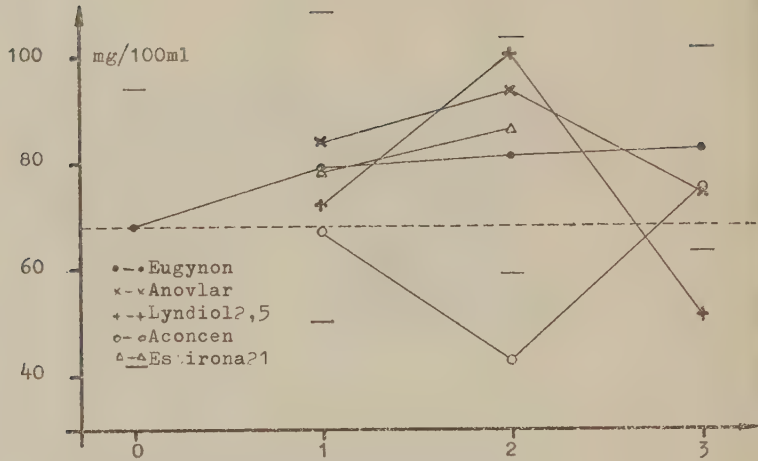
Abb 2 Gesamtcholesterin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Gesamtcholesterinmittelwerte liegen innerhalb des Streubereichs für Eugynon und in der oberen Hälfte des Normalbereichs.

Zwischen den einzelnen Präparaten lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen.

Zum Zeitpunkt des Absetzens sind die Gesamtcholesterinwerte bei allen Präparaten im Vergleich zum Kontrollwert erhöht, beim Eugynon signifikant.

Der Tendenz nach bleiben die Werte nach dem Absetzen für Eugynon und Estirona 21 gleich, für Anovlar und Aconcen steigen sie an, für Lyndiol 2,5 sinken sie ab. Beim Anovlar durchlaufen die Werte einen Monat nach dem Absetzen ein Minimum.



	0				1				2				3			
	$\bar{X}$	s	N	$\propto$	$\bar{X}$	s	N	$\propto$	$\bar{X}$	s	N	$\propto$	$\bar{X}$	s	N	$\propto$
Eugynon	68	26	28		79	29	64		81	22	45		82	19	9	
Anovlar					84	30	9		93	18	4		74	2	2	
Lyndiol2,5					72	27	5		100		2		51		1	
Aconcen					67	19	6		43		1		75		2	
Estirona21					78	29	6		86	2	3					

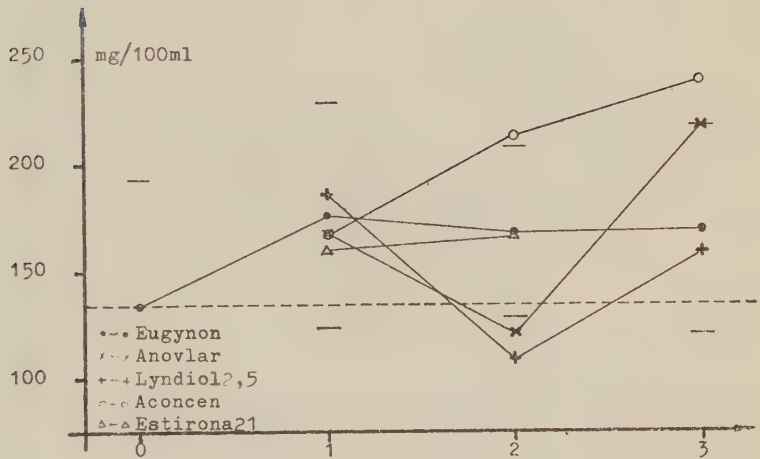
Abb. 3 Freies Cholesterin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Mittelwerte des Freien Cholesterin liegen im Streubereich von Eugynon.

Es lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen, weder zwischen den Präparaten noch zwischen dem Kontrollwert und den Werten zu den verschiedenen Zeiten nach dem Absetzen.

Zum Zeitpunkt des Absetzens ist das Freie Cholesterin für Eugynon, Anovlar und Estirona21 im Vergleich zum Kontrollwert erhöht.

Nach dem Absetzen bleiben die Werte (abgesehen von Anovlar, Lyndiol2,5 und Aconcen) erhöht.



	$\bar{x}$ 0				$\bar{x}$ 1				$\bar{x}$ 2				$\bar{x}$ 3			
	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$
Eugynon	134	59	28	176	53	64	167	40	45	169	49	9				
Anovlar				168	40	9	121	32	4	218		2				
Lyndiol2,5				186	60	5	109		2	159		1				
Aconcen				167	40	6	214		1	240		2				
Estirona21				160	46	6	166	17	3							

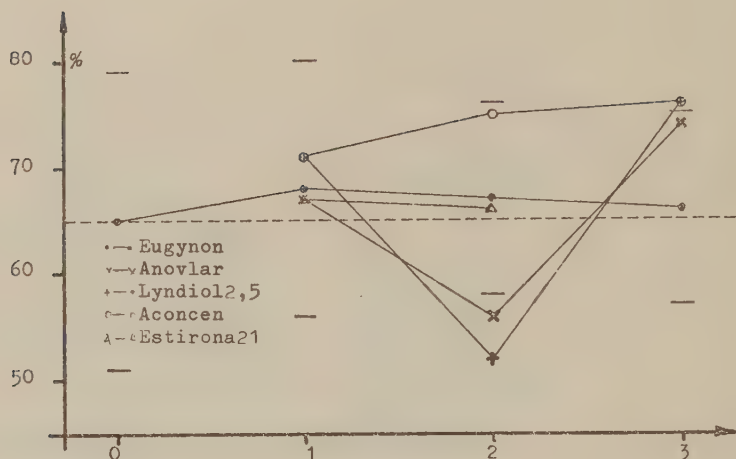
Abb. 4 Cholesterinester nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Cholesterinestermittelwerte liegen weitgehend innerhalb des Streubereichs für Eugynon.

Zwischen den einzelnen Präparaten lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen.

Zum Zeitpunkt des Absetzens sind die Cholesterinesterwerte bei allen Präparaten im Vergleich zum Kontrollwert erhöht, beim Eugynon signifikant.

Der Tendenz nach bleiben die Werte nach dem Absetzen für Eugynon, Lyndiol2,5 und Estirona21 gleich, für Anovlar und Aconcen steigen sie an. Beim Anovlar durchlaufen die Werte einen Monat nach dem Absetzen ein Minimum.



	0				1				2				3			
	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$
Eugynon	65	14	28		68	12	64		67	9	45		66	9	9	
Anovlar					67	11	9		56	10	4		74		2	
Lyndiol 2,5					71	12	5		52		2		76		1	
Aconcen					71	7	6		75		1		76		2	
Estirona 21					67	14	6		66	3	3					

Abb. 5 Cholesterinester-Gesamtcholesterin-Quotient nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Mittelwerte des Cholesterinester-Gesamtcholesterin-Quotienten liegen weitgehend im Streubereich von Eugynon.

Es lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen, weder zwischen den Präparaten noch zwischen dem Kontrollwert und den Mittelwerten zu den verschiedenen Zeiten nach dem Absetzen.

Der Tendenz nach bleiben die Werte für alle Präparate auch nach dem Absetzen gleich. Beim Anovlar durchlaufen die Werte einen Monat nach dem Absetzen ein Minimum.

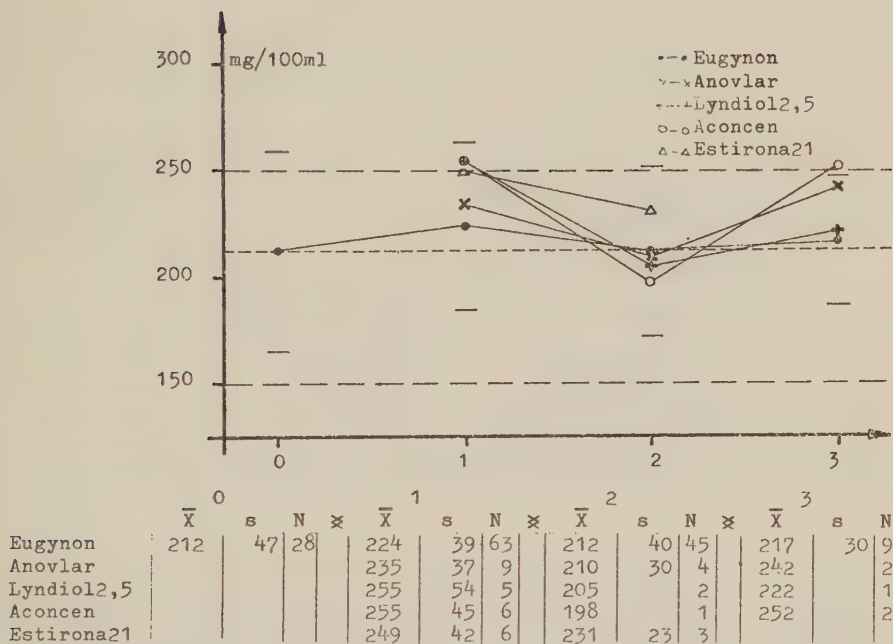


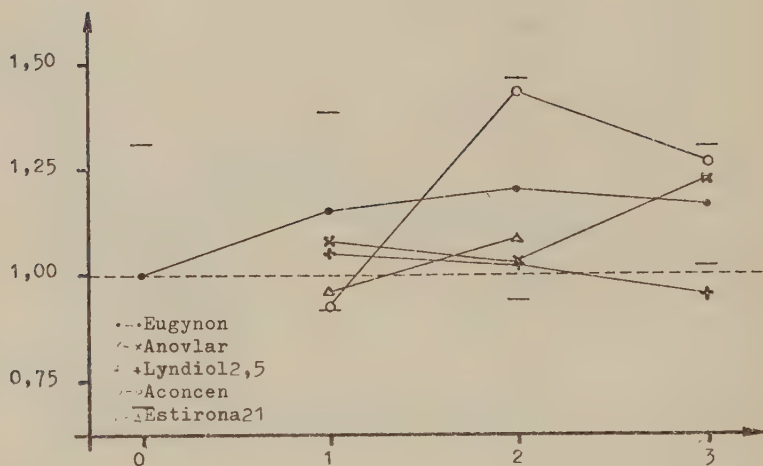
Abb. 6 Phospholipoidе nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Phospholipoidmittelwerte liegen im Streubereich für Eugynon und in der oberen Hälfte des Normalbereichs.

Es lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen, weder zwischen den Präparaten noch zwischen dem Kontrollwert und den Mittelwerten zu den verschiedenen Zeiten nach dem Absetzen.

Zum Zeitpunkt des Absetzens sind die Phospholipoidwerte für Lyndiol2,5, Aconcen und Estirona21 erhöht.

Der Tendenz nach bleiben die Werte nach dem Absetzen gleich. Beim Anovlar durchlaufen die Werte einen Monat nach dem Absetzen ein Minimum.



	0				1				2				3			
	$\bar{X}$	s	N	±	$\bar{X}$	s	N	±	$\bar{X}$	s	N	±	$\bar{X}$	s	N	±
Eugynon	1,00	0,31	27		1,15	0,23	63	s	1,20	0,26	45		1,16	0,14	9	
Anovlar					1,08	0,17	9		1,03	0,11	4		1,22		2	
Lyndiol2,5					1,05	0,29	5		1,02		2		0,95		1	
Aconcen					0,93	0,16	6		1,43		1		1,26		2	
Estirona21					0,96	0,09	6		1,08	0,19	3					

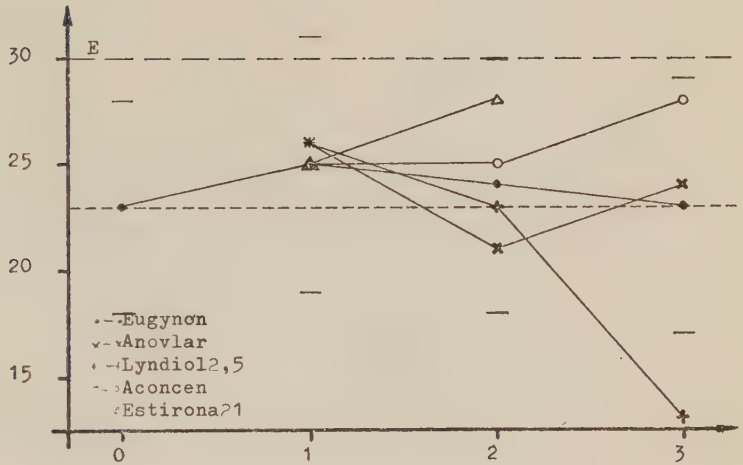
Abb. 7 Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotient nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Mittelwerte des Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotienten liegen im Streubereich von Eugynon.

Zwischen den einzelnen Präparaten lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen. Aconcen und Estirona21 zeigen jedoch zum Zeitpunkt des Absetzens gegenüber Eugynon deutlich niedrigere Werte.

Außerdem ist zum Zeitpunkt des Absetzens und zwei Monate danach der Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotient für Eugynon im Vergleich zum Kontrollwert erhöht, einen Monat danach sogar signifikant.

Der Tendenz nach bleiben die Werte für Eugynon und Lyndiol2,5 auch nach dem Absetzen gleich, für Anovlar, Aconcen und Estirona21 steigen sie an.



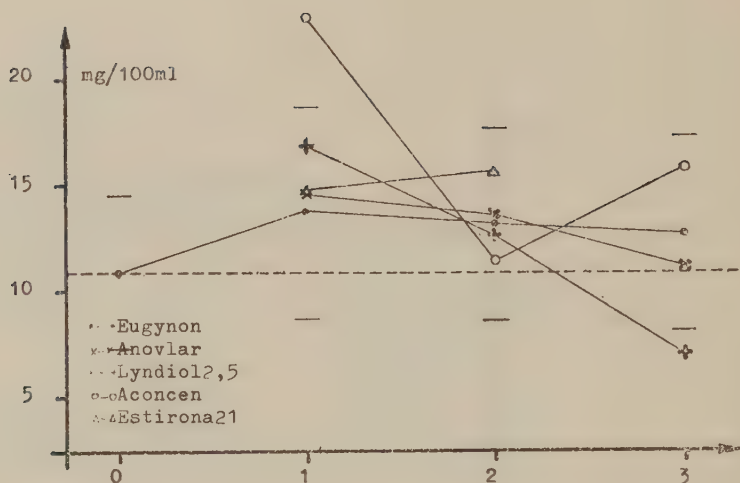
	0			1			2			3		
	$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N
Eugynon	23	5	28	25	6	63	24	6	45	23	6	9
Anovlar				26	8	9	21	2	4	24		2
Lyndiol2,5				26	10	5	23		2	13		1
Aconcen				25	5	6	25		1	27		2
Estirona21				25	6	6	27	4	3			

Abb. 8 B-Lipoproteide nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die B-Lipoproteidmittelwerte liegen im Streubereich von Eugynon und innerhalb des Normalbereichs.

Es lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen, weder zwischen den Präparaten noch zwischen dem Kontrollwert und den Mittelwerten zu den verschiedenen Zeiten nach dem Absetzen.

Der Tendenz nach sinken die Werte für Eugynon, Anovlar und Lyndiol2,5 nach dem Absetzen ab, für Aconcen und Estirona21 steigen sie an.



	0				1				2				3			
	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$
Eugynon	10,95	3,62	28	s	13,68	4,94	64		13,08	4,51	43		12,56	4,46	9	
Anovlar					14,56	5,37	9		13,45	2,07	4		11,15			
Lyndiol2,5					16,81	8,86	5		12,55		2		7,00			
Aconcen				s	22,92	6,86	6		11,40		1		15,80			
Estirona21					14,70	5,43	6		15,50		2					

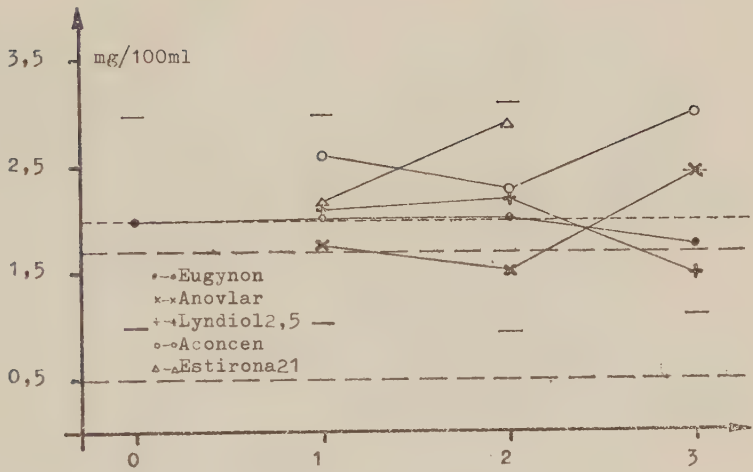
Abb. 9 Gesamtglycerin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Gesamtglycerinmittelwerte liegen im Streubereich für Eugynon außer dem Wert für Aconcen zum Zeitpunkt des Absetzens.

Zwischen Aconcen und Eugynon ist ein signifikanter Unterschied vorhanden, und zwar zum Zeitpunkt des Absetzens. Die Gesamtglycerinwerte steigen hier in der Reihenfolge Eugynon, Anovlar/Estirona21, Lyndiol2,5 und Aconcen an.

Zum Zeitpunkt des Absetzens sind außerdem noch die Gesamtglycerinwerte aller Präparate im Vergleich zum Kontrollwert erhöht, beim Eugynon und Aconcen signifikant erhöht.

Der Tendenz nach nehmen die Werte bei allen Präparaten (außer Estirona21) nach dem Absetzen ab.



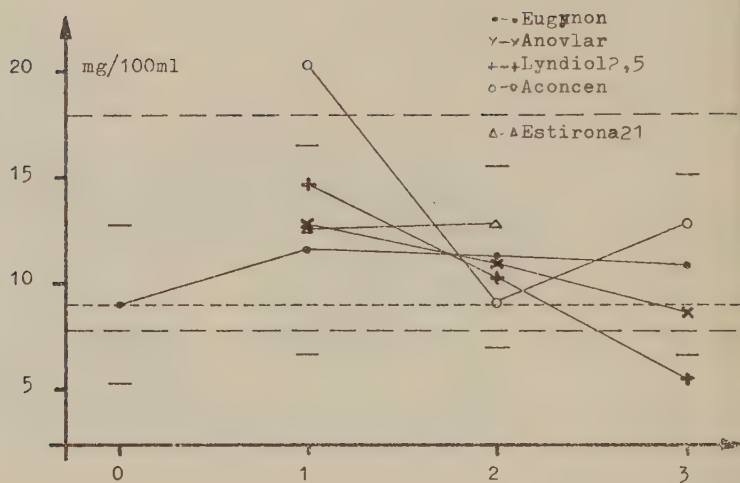
	0				1				2				3			
	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$
Eugynon	1,98	0,99	28		2,00	0,98	64		2,01	1,08	43		1,76	0,67	9	
Anovlar					1,76	0,58	9		1,51	0,82	3		2,44		2	
Lyndiol2,5					2,09	0,77	5		2,19		2		1,47		1	
Aconcen					2,60	1,66	6		2,28		1		3,00		2	
Estirona21					2,16	0,44	6		2,87	0,76	3					

Abb. 10 Freies Glycerin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Mittelwerte des Freien Glycerin liegen praktisch im Streubereich von Eugynon und oberhalb des Normalbereichs.

Es lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen, weder zwischen den Präparaten, noch zwischen dem Kontrollwert und den Mittelwerten zu den verschiedenen Zeiten nach dem Absetzen.

Der Tendenz nach bleiben die Werte für Eugynon auch nach dem Absetzen gleich, für Anovlar, Aconcen und Estirona21 steigen sie an, für Lyndiol2,5 sinken sie ab.



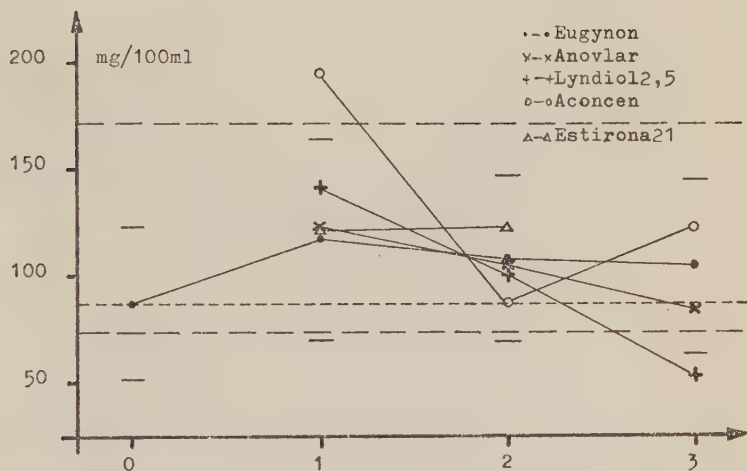
	$\bar{X}$ 0				$\bar{X}$ 1				$\bar{X}$ 2				$\bar{X}$ 3			
	$\bar{X}$	s	N	Σ	$\bar{X}$	s	N	Σ	$\bar{X}$	s	N	Σ	$\bar{X}$	s	N	Σ
Eugynon	9,05	3,70	28	s	11,61	4,88	64		11,23	4,22	44		10,85	4,20	9	
Anovlar					12,80	5,28	9		10,96	1,08	3		8,72		2	
Lyndiol2,5					14,72	8,77	5		10,36		2		5,33		1	
Aconcen				ss	20,32	5,51	6		9,12		1		12,80		2	
Estirona21					12,55	5,27	6		12,79		2					

Abb. 11 Glycerid-Glycerin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Mittelwerte des Glycerid-Glycerins liegen im Streubereich für Eugynon außer dem Wert für Aconcen zum Zeitpunkt des Absetzens. Zwischen Aconcen und Eugynon ist ein signifikanter Unterschied vorhanden, und zwar zum Zeitpunkt des Absetzens. Die Glycerid-Glycerinwerte steigen hier in der Reihenfolge Eugynon, Anovlar/Estirona21, Lyndiol2,5 und Aconcen an.

Zum Zeitpunkt des Absetzens sind außerdem noch die Glycerid-Glycerinwerte aller Präparate im Vergleich zum Kontrollwert erhöht, beim Eugynon und Aconcen signifikant erhöht.

Der Tendenz nach nehmen die Werte bei allen Präparaten (außer Estirona21) nach dem Absetzen ab.



	$\bar{X}^0$				$\bar{X}^1$				$\bar{X}^2$				$\bar{X}^3$			
	$\bar{X}$	s	N	s	$\bar{X}$	s	N	s	$\bar{X}$	s	N	s	$\bar{X}$	s	N	s
Eugynon	87	36	28	s	112	47	64		108	41	44		104	40	9	
Anovlar					123	51	9		105	10	3		84		2	
Lyndiol 2,5					142	84	5		100		2		53		1	
Aconcen				ss	195	53	6		88		1		123		2	
Estirona 21					121	51	6		123		2					

Abb. 12 Neutralfette nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Ergebnisse entsprechen denen des Gesamtglycerins, da die Neutralfettwerte durch Multiplikation der Glycerid-Glycerinwerte mit einem konstanten Faktor entstanden sind.

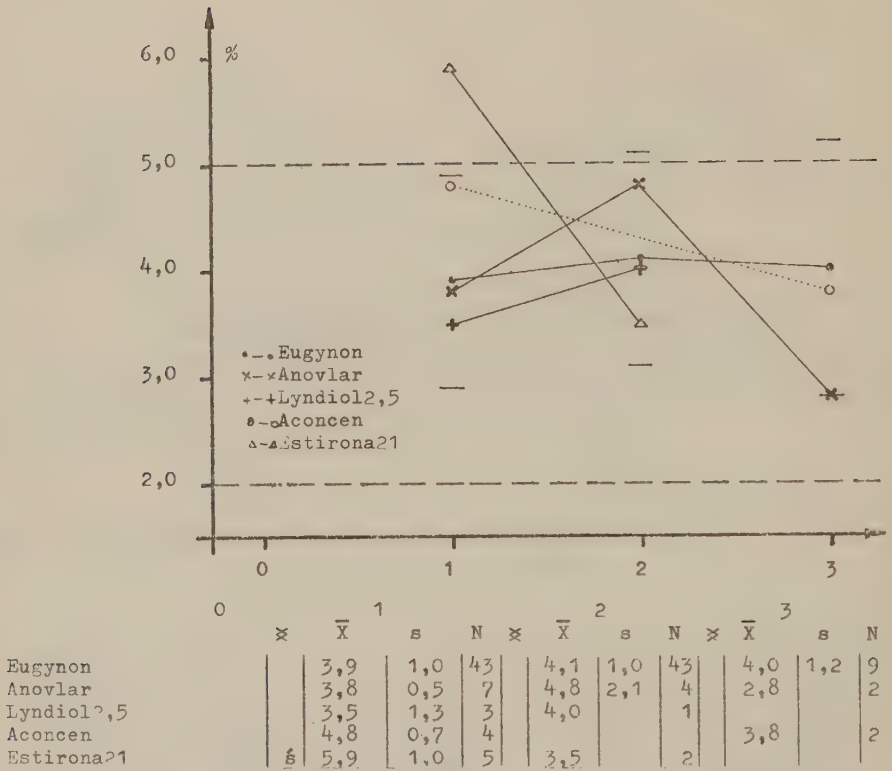
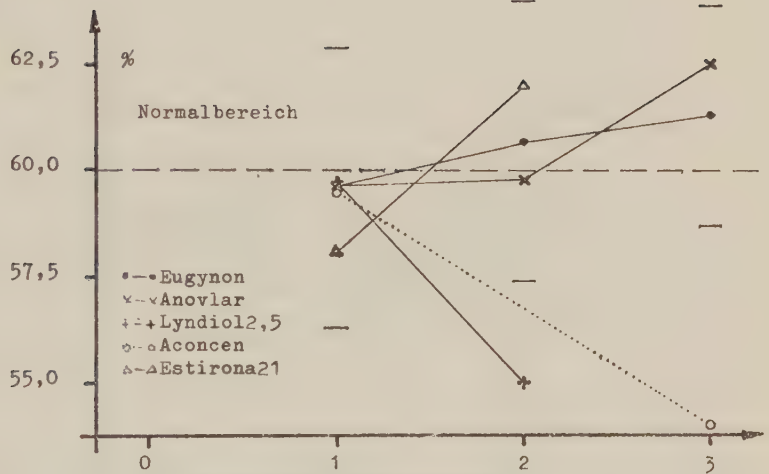


Abb. 13 Präalbumin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Präalbuminmittelwerte liegen - abgesehen von Estirona 21 - im Streubereich von Eugynon und in der oberen Hälfte des Normalbereichs.

Zwischen Estirona 21 und Eugynon ist zum Zeitpunkt des Absetzens ein signifikanter Unterschied vorhanden. Die Präalbuminwerte sind hier beim Aconcen und Estirona 21 gegenüber Eugynon, Anovlar und Lyndiol 2,5 erhöht.

Der Tendenz nach bleiben die Werte für Eugynon nach dem Absetzen gleich, für Anovlar, Aconcen und Estirona 21 sinken sie ab.



	1				2				3			
	$\bar{x}$	$\bar{s}$	N		$\bar{x}$	$\bar{s}$	N		$\bar{x}$	$\bar{s}$	N	
Eugynon	59,6	3,3	43		60,7	3,3	43		61,3	2,6	9	
Anovlar	59,6	3,0	7		59,8	1,3	4		62,5		2	
Lyndiol 2,5	59,7	2,5	3		55,0		1					
Aconcen	59,5	2,9	4						54,0		2	
Estirona 21	58,1	2,0	5		62,0		2					

Abb. 14 Albumin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Albuminmittelwerte liegen weitgehend im Streubereich von Eugynon und hauptsächlich unterhalb des Normalbereichs.

Zwischen den einzelnen Präparaten lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen; allerdings ist der Wert für Estirona 21 zum Zeitpunkt des Absetzens gegenüber dem Eugynonwert erniedrigt.

Der Tendenz nach steigen die Werte für Eugynon, Anovlar und Estirona 21 nach dem Absetzen an, für Aconcen sinken sie ab.

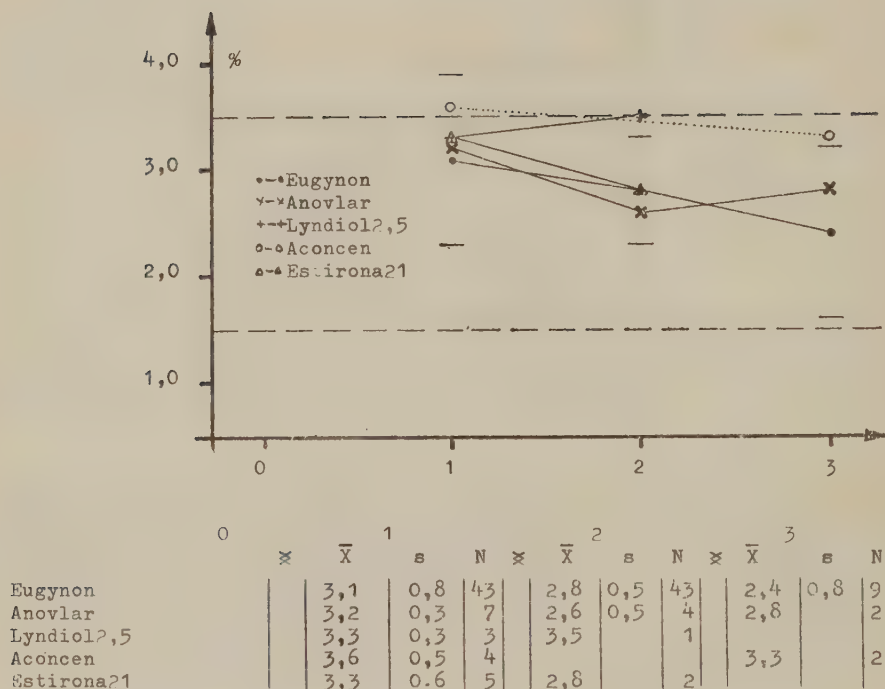
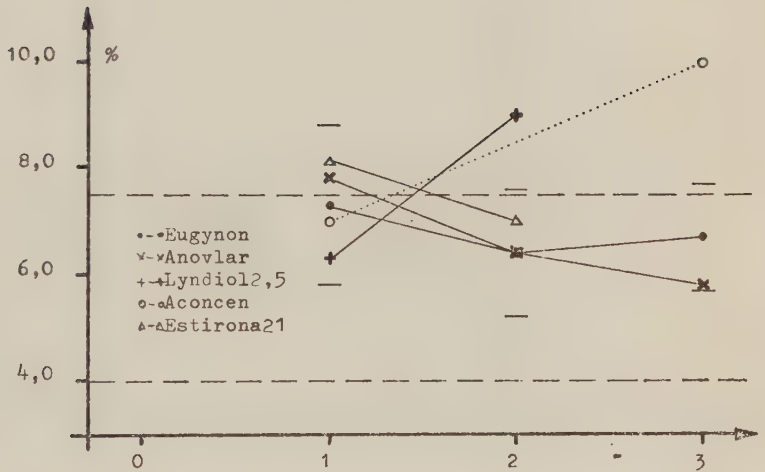


Abb. 15 α_1 -Globulin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die α_1 -Globulinmittelwerte liegen weitgehend im Streubereich von Eugynon und in der oberen Hälfte des Normalbereichs.

Zwischen den einzelnen Präparaten lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen. Der Aconcenwert erscheint gegenüber dem Eugynonwert erhöht.

Der Tendenz nach sinken die Mittelwerte aller Präparate nach dem Absetzen ab.



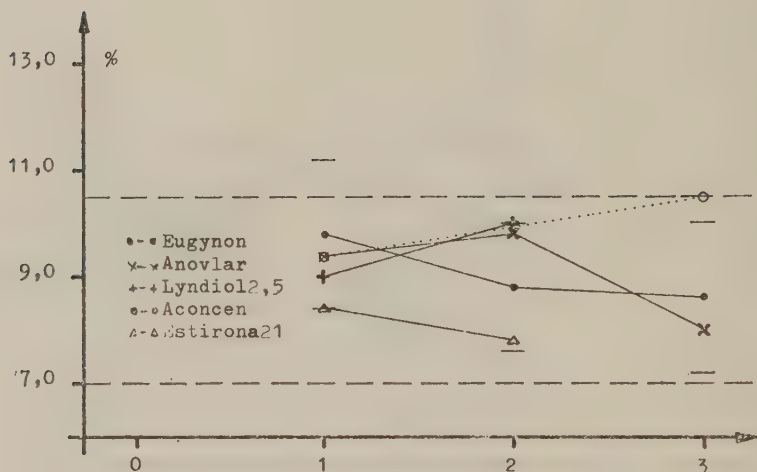
	0				1				2				3			
	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N	$\bar{x}$	$\bar{X}$	s	N
Eugynon		7,3	1,5	43		6,4	1,2	43		6,7	1,0	9				
Anovlar		7,8	1,7	7		6,4	1,7	4		5,8		2				
Lyndiol 2,5		6,3	1,0	3		9,0		1		10,0		2				
Aconcen		7,0	0,8	4												
Estirona 21		8,1	1,2	5		7,0		2								

Abb. 16 α_2 -Globulin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die α_2 -Globulinmittelwerte liegen weitgehend im Streubereich von Eugynon und zum Teil oberhalb des Normalbereichs.

Zwischen den einzelnen Präparaten lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen.

Der Tendenz nach sinken die Werte für Eugynon, Anovlar und Estirona 21 nach dem Absetzen ab, für Aconcen steigen sie an.



	0				1				2				3			
	x	$\bar{x}$	s	N	x	$\bar{x}$	s	N	x	$\bar{x}$	s	N	x	$\bar{x}$	s	N
Eugynon		9,8	1,4	43		8,8	1,2	43		8,6	1,4	9				
Anovlar		9,4	1,9	7		9,8	2,2	4		8,0		2				
Lyndiol 2,5		9,0	1,0	3		10,0		1								
Aconcen		9,4	0,9	4						10,5		2				
Estirona 21		8,4	1,6	5		7,8		2								

Abb. 17 β -Globulin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die β -Globulinmittelwerte liegen weitgehend im Streubereich von Eugynon und innerhalb des Normalbereichs.

Zwischen den einzelnen Präparaten lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen; allerdings ist der Wert für Estirona 21 zum Zeitpunkt des Absetzens gegenüber dem Eugynonwert erniedrigt.

Der Tendenz nach sinken die Werte für Eugynon, Anovlar und Estirona 21 nach dem Absetzen ab, für Aconcen steigen sie an.

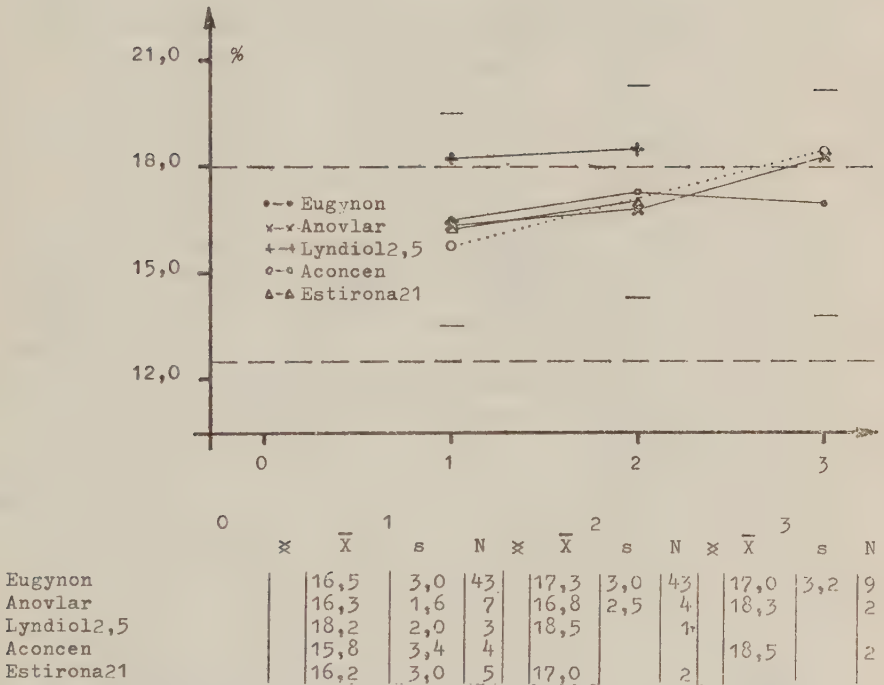


Abb. 18 γ -Globulin nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die γ -Globulinmittelwerte liegen im Streubereich von Eugynon und größtenteils in der oberen Hälfte des Normalbereichs.

Zwischen den einzelnen Präparaten lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen. Der Lyndiol2,5wert erscheint gegenüber dem Eugynonwert erhöht.

Der Tendenz nach bleiben die Werte für Eugynon nach dem Absetzen gleich, für Anovlar, Aconcen und Estirona21 steigen sie an.

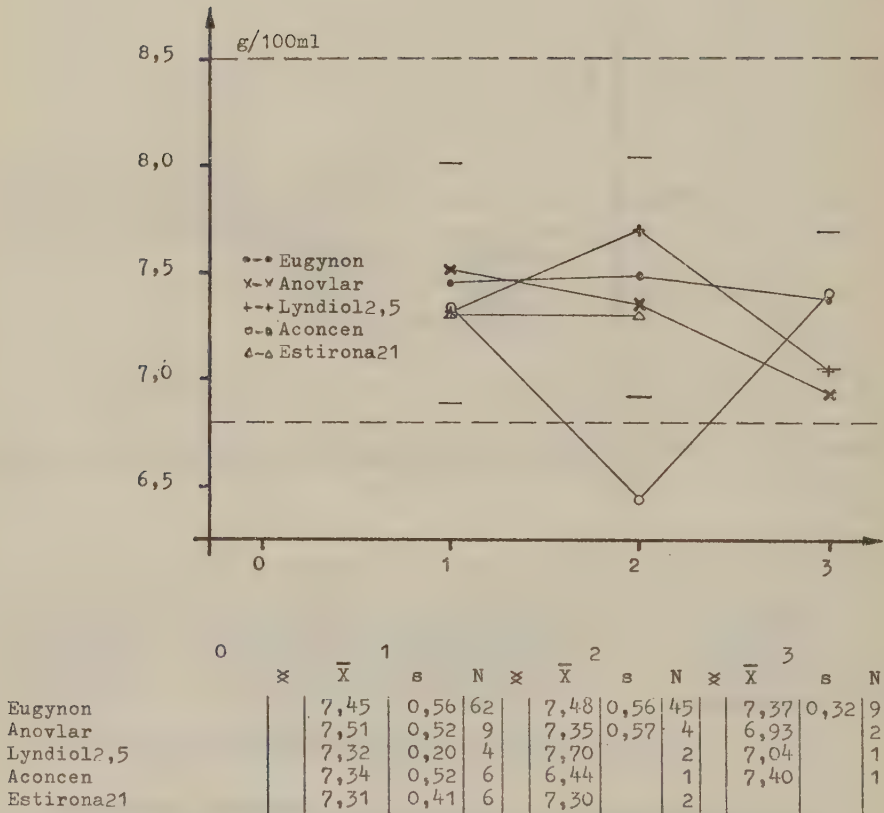


Abb. 19 Gesamtprotein nach Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva

Die Gesamtproteinmittelwerte liegen weitgehend im Streubereich von Eugynon und in der unteren Hälfte des Normalbereichs.

Zwischen den einzelnen Präparaten lassen sich keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen.

Der Tendenz nach bleiben die Werte für Eugynon und Estirona 21 nach dem Absetzen gleich, für Anovlar sinken sie ab.

Zusammenfassung der Wirkungen oraler Kontrazeptiva auf Serumlipide und Serumproteine

Die Mittelwerte der Gesamtlipide, des Freien Cholesterins, des Cholesterinester-Gesamtcholesterin-Quotienten, der β -Lipoproteide und des Freien Glycerins bleiben unter der kontrazeptiven Behandlung unbeeinflusst.

Dagegen zeigt das Zeitverhalten - verglichen mit den Kontrollwerten - eine signifikante Zunahme der Mittelwerte (Eugynon^R), bzw. Zunahme der Mittelwerte (N ist bei den übrigen Präparaten zu klein), beim Gesamtcholesterin und beim Cholesterinester, sowie beim Gesamtglycerin und Glyceridglycerin ($\hat{=}$ Neutralfette). Die Phospholipoidmittelwerte sind zum Zeitpunkt des Absetzens bei den Präparaten Lyndiol2,5^R, Aconcen^R und Estirona21^R erhöht. Der Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotient ist für Eugynon^R zu jedem Zeitpunkt erhöht, einen Monat nach dem Absetzen sogar signifikant.

Zwei Monate nach dem Absetzen zeigen die Cholesterinmittelwerte keinen Rückgang, außer bei Lyndiol2,5^R. Abgesehen vom Eugynon^R sinken die Phospholipoidmittelwerte einen Monat nach dem Absetzen ab, steigen aber danach wieder an. Die Mittelwerte des Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotienten steigen mit Ausnahme von Lyndiol2,5^R nach dem Absetzen an. Die Glycerinmittelwerte lassen einen Rückgang erkennen, der bei den Präparaten Anovlar^R, Lyndiol2,5^R und Aconcen stärker zu sein scheint als beim Eugynon^R.

Allerdings hat die Art des oralen Kontrazeptivums praktisch keinen Einfluß auf die Mittelwerte der Serumfraktionen zu den verschiedenen Zeitpunkten: Bis auf den Gesamtglycerin- und den Glycerid-Glycerin-Mittelwert ($\hat{=}$ Neutralfette) nach längerer Einnahmezeit von Aconcen^R unmittelbar nach dem Absetzen und den Präalbuminwert zum

selben Zeitpunkt nach Estirona^{21R} läßt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Eugynon^R nachweisen. Die übrigen Mittelwerte liegen alle im Streubereich von Eugynon^R, d.h. die Unterschiede der Präparate untereinander sind nicht größer als die Unterschiede von Probe zu Probe bei ein und demselben Präparat.

Sucht man in den vorliegenden Ergebnissen trotzdem wenigstens nach unterschiedlichen Tendenzen im Verhalten der verschiedenen Präparate, so findet man, abgesehen von den oben erwähnten Unterschieden:

Serumlipide: Der Serumspiegel des Freien Cholesterins und der Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotient sind beim Eugynon^R und Anovlar^R höher als beim Lyndiol^{2,5R} und Aconcen^R. Eine Tendenz zur Zunahme der Phospholipoid- und Glycerinmittelwerte in der Reihenfolge Eugynon^R, Anovlar^R, Lyndiol^{2,5R}, Aconcen^R ist erkennbar: Für Aconcen^R ist der Unterschied bei Glycerinmittelwerten sogar signifikant. Beides gilt jedoch nur für den Zeitpunkt des Absetzens. Der Verlauf der Serumlipidmittelwerte nach dem Absetzen ist schwer zu beurteilen, da diese infolge der stark abnehmenden Versuchspersonenzahl ziemlich schwanken. Estirona^{21R} ähnelt in seinem Verhalten bei den Cholesterinwerten dem Eugynon^R, bei den Phospholipoiden und dem Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotienten zeigen sich stärkere Abweichungen.

Serumproteine: Das α_2 -Globulin ist unter der Behandlung mit Estirona^{21R} höher, das Präalbumin signifikant höher als unter der Behandlung mit Eugynon^R, das Albumin und vor allem das β -Globulin sind niedriger. Beim Albumin, α_2 -Globulin und β -Globulin kann man nach dem Absetzen ein gegensätzliches Verhalten der Präparate Eugynon^R/Anovlar^R und Estirona^{21R} einerseits und Lyndiol^{2,5R}/Aconcen^R andererseits vermuten: Nach Lyndiol^{2,5R}/Aconcen^R Abnahme beim Albumin, Zunahme bei den beiden Globulinen.

Die Mittelwerte liegen praktisch im Normalbereich, wenn auch teilweise an den Grenzen.

Der Zyklus nach längerer Anwendung oraler Kontrazeptiva

In Tabelle 4 ist der Prozentsatz der Frauen angegeben, die innerhalb der ersten beiden Monate nach dem Absetzen einen biphasischen (bi) bzw. monophasischen (mo) Zyklus hatten. Über einen Teil der Frauen (?) liegen keine Angaben vor.

Tabelle 4

	Eugynon ^R	Anovlar ^R	Lyndiol2,5 ^R	Aconcen ^R	Estirona21 ^R
bi	56%	55%	60%	23%	66%
Zyklus mo	7%	11%	20%	26%	
?	37%	34%	20%	50%	33%

Daraus ist zu ersehen, daß nach Behandlung mit dem Sequenzpräparat Estirona21^R der Zyklus in allen bekannten Fällen zwei Monate nach dem Absetzen biphasisch war, nach Behandlung mit Kombinationspräparaten mit steigender Dosierung immer seltener.

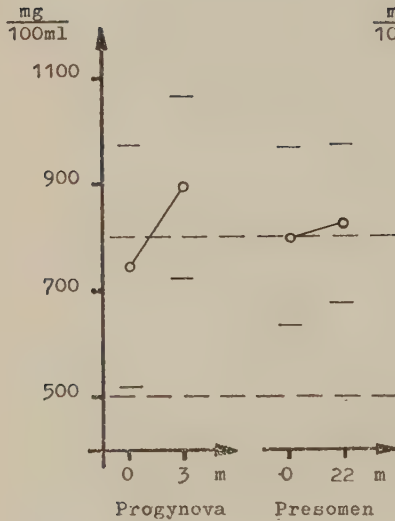


Abb.20 Gesamtlipide

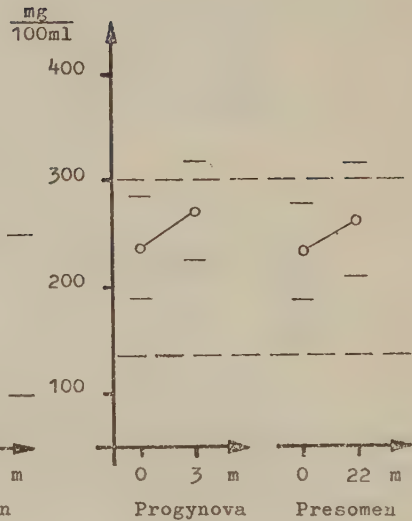


Abb.21 Gesamtcholesterin

		0			1		
		$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N
Gesamtlipide mg/100ml	Progynova	746	228	13	894	172	16
	Presomen	802	168	30	823	149	10
Gesamtcholesterin mg/100ml	Progynova	237	48	13	271	46	17
	Presomen	233	45	30	262	53	10

Progynova: Der Anstieg der Gesamtlipide und des Gesamtcholesterins gegenüber dem Vergleichswert ist nicht signifikant. Die Werte liegen teilweise oberhalb des Normalbereichs.

Presomen: Die Gesamtlipide sind unverändert. Der Anstieg des Gesamtcholesterins ist gegenüber dem Vergleichswert nicht signifikant. Bei den Gesamtlipiden liegen die Werte teilweise oberhalb des Normalbereichs.

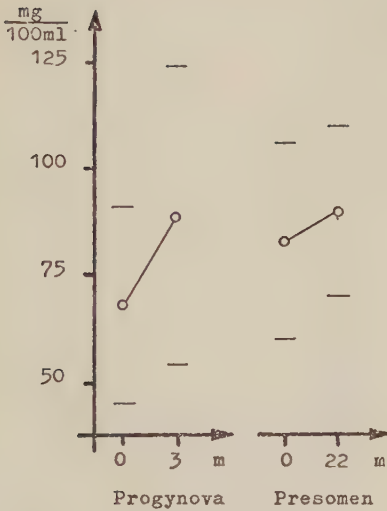


Abb.22 Freies Cholesterin

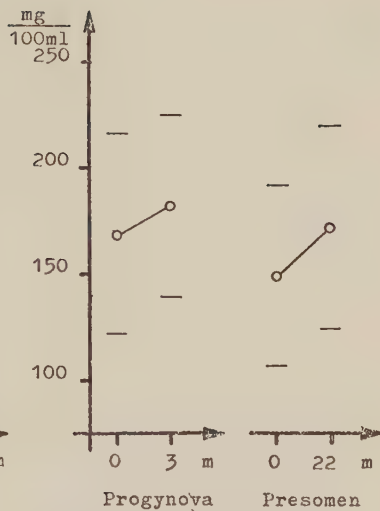


Abb.23 Cholesterinester

		0			1		
		$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N
Freies Cholesterin mg/100ml	Progynova	68	23	13	89	35	17
	Presomen	83	23	30	90	20	10
Cholesterinester mg/100ml	Progynova	169	47	13	182	43	17
	Presomen	149	42	30	172	48	10

Progynova: Der Anstieg des Freien Cholesterins gegenüber dem Vergleichswert ist nicht signifikant. Die Cholesterinester sind unverändert.

Presomen: Es ergeben sich keine signifikanten Veränderungen.

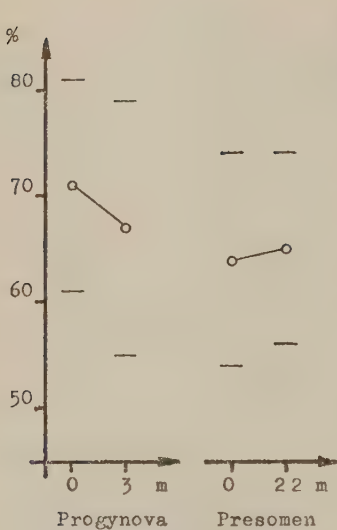


Abb.24 Cholesterinester-Gesamt-cholesterin-Quotient

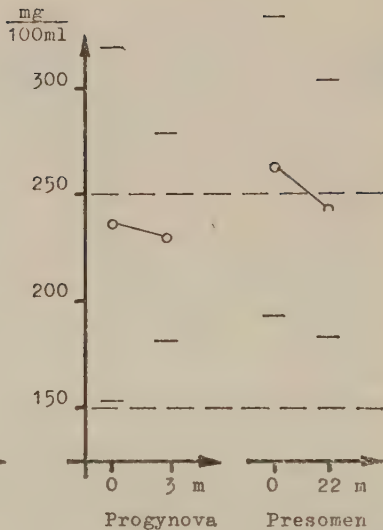


Abb.25 Phospholipide

		$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N	α
Cholesterinester-Gesamt-cholesterin-Quotient %	Progynova	71	10	13	67	12	17	
	Presomen	64	10	30	65	9	10	
Phospholipide mg/100ml	Progynova	236	83	13	230	49	16	
	Presomen	263	70	30	243	60	10	

Progynova: Es ergeben sich keine signifikanten Veränderungen. Die Phospholipoidmittelwerte liegen im Normalbereich.

Presomen: Es ergeben sich keine signifikanten Veränderungen. Die Phospholipoidwerte liegen zum Teil oberhalb des Normalbereichs.

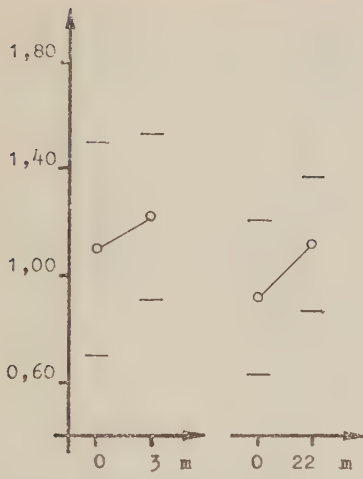


Abb.26 Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotient

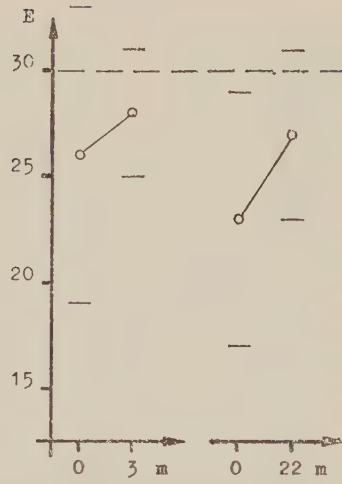


Abb.27 Beta-Lipoproteide

		$\bar{X}$	σ	N	$\bar{X}$	σ	N
Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotient	Progynova	1,10	0,40	13	1,22	0,31	16
	Presomen	0,92	0,29	30	1,12	0,25	10
B-Lipoproteide E	Progynova	26	7	13	28	3	17
	Presomen	23	6	29	27	4	10

Progynova: Es ergeben sich keine signifikanten Veränderungen. Die B-Lipoproteinmittelwerte liegen im Normalbereich.

Presomen: Der Anstieg des Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotienten und der B-Lipoproteide gegenüber dem Vergleichswert ist nicht signifikant. Die B-Lipoproteinmittelwerte liegen im Normalbereich.

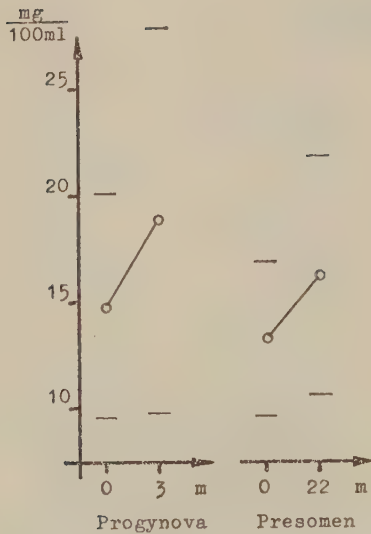


Abb. 28 Gesamtglycerin

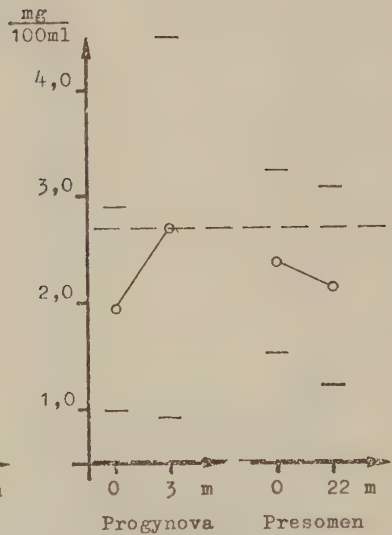


Abb. 29 Freies Glycerin

		0			1		
		$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N
Gesamtglycerin mg/100ml	Progynova	14,84	5,27	13	18,86	9,02	14
	Presomen	13,26	5,63	28	16,22	5,59	8
Freies Glycerin mg/100ml	Progynova	1,95	0,95	12	2,71	1,78	15
	Presomen	2,38	0,86	29	2,15	0,93	9

Progynova: Es ergeben sich keine signifikanten Veränderungen. Die Werte des Freien Glycerins liegen zum Teil oberhalb des Normalbereichs.

Presomen: Der Anstieg des Gesamtglycerins gegenüber dem Vergleichswert ist nicht signifikant. Das Freie Glycerin ist unverändert. Die Mittelwerte des Freien Glycerins liegen im Normalbereich.

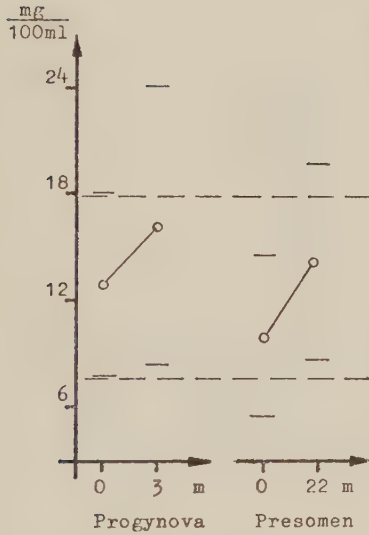


Abb.30 Glyceridglycerin

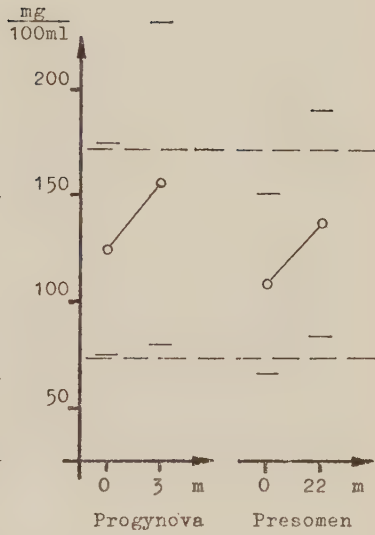


Abb.31 Neutralfette

		0			1		
		$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N
Glyceridglycerin mg/100ml	Progynova	13,04	5,21	12	16,24	7,86	14
	Presomen	10,10	4,50	28	14,24	5,52	8
Neutralfette mg/100ml	Progynova	125	50	12	156	76	14
	Presomen	97	43	28	137	53	8

Progynova: Es ergeben sich keine signifikanten Veränderungen.
Alle Mittelwerte liegen im Normalbereich.

Presomen: Der Anstieg des Glyceridglycerins ($\hat{=}$ Neutralfette)
gegenüber dem Vergleichswert ist nicht signifikant. Die Mittel-
werte liegen im Normalbereich.

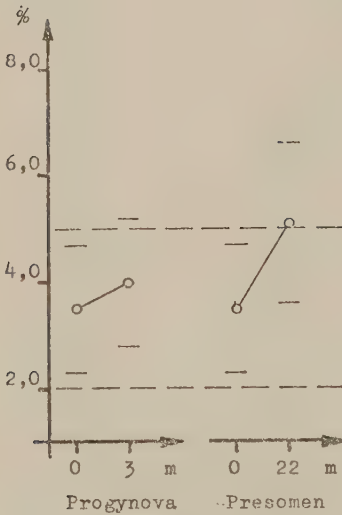


Abb. 32 Präalbumin

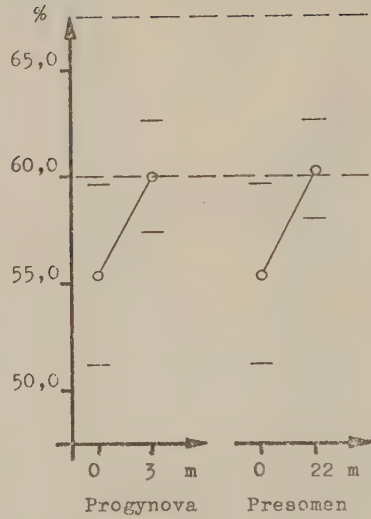


Abb. 33 Albumin

		0			1		
		$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N
Präalbumin %	Progynova	3,5	1,2	12	4,0	1,2	16
	Presomen				5,1	1,5	7
Albumin %	Progynova	55,4	4,2	12	60,0	2,6	16 s
	Presomen				60,3	2,3	7 s

Progynova: Das Albumin ist gegenüber dem Vergleichswert signifikant erhöht. Das Präalbumin ist unverändert. Die Mittelwerte liegen beim Präalbumin im Normalbereich, beim Albumin darunter.

Presomen: Das Präalbumin ist gegenüber dem Vergleichswert erhöht, das Albumin signifikant erhöht. Die Mittelwerte liegen beim Präalbumin im Normalbereich, beim Albumin darunter.

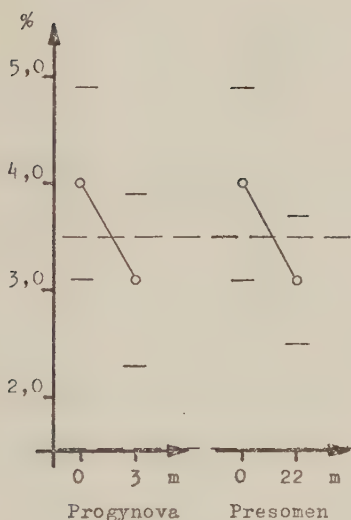


Abb.34 Alpha-1-Globulin

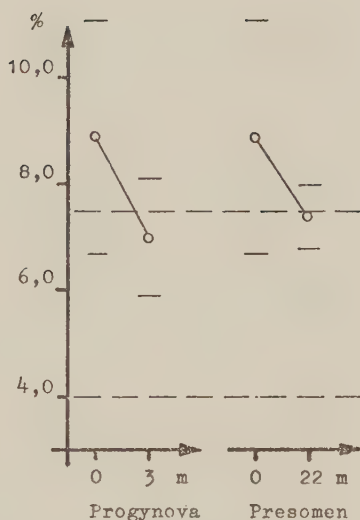


Abb.35 Alpha-2-Globulin

		0			1		
		$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N
α_1 -Globulin %	Progynova	4,0	0,9	12	3,1	0,8	16
	Presomen				3,1	0,6	7
α_2 -Globulin %	Progynova	8,9	2,2	12	7,0	1,1	16
	Presomen				7,4	0,6	7

Progynova: Das α_1 - und α_2 -Globulin sind gegenüber dem Vergleichswert signifikant erniedrigt. Die Werte liegen zum Teil oberhalb des Normalbereichs.

Presomen: Das Absinken des α_1 -Globulins, erst recht das des α_2 -Globulins, gegenüber dem Vergleichswert ist nicht signifikant. Die Werte liegen zum Teil oberhalb des Normalbereichs.

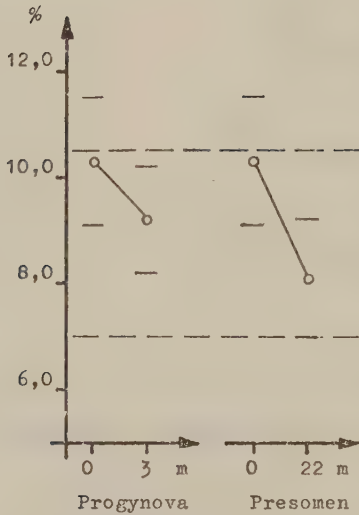


Abb. 36 Beta-Globulin

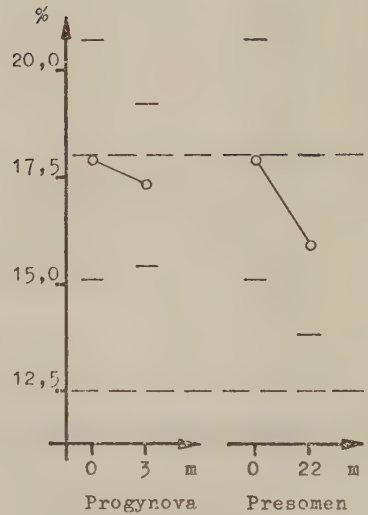


Abb. 37 Gamma-Globulin

		0			1		
		$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s	N
B-Globulin %	Progynova	10,3	1,2	12	9,2	1,0	16
	Presomen				8,1	1,1	7
Y-Globulin %	Progynova	17,9	2,8	12	17,3	1,9	16
	Presomen				15,9	2,1	7

Progynova: Das B-Globulin ist gegenüber dem Vergleichswert signifikant erniedrigt, das Y-Globulin ist unverändert. Die Mittelwerte liegen im Normalbereich.

Presomen: Das B-Globulin ist gegenüber dem Vergleichswert signifikant erniedrigt, das Y-Globulin nicht signifikant. Die Mittelwerte liegen im Normalbereich.

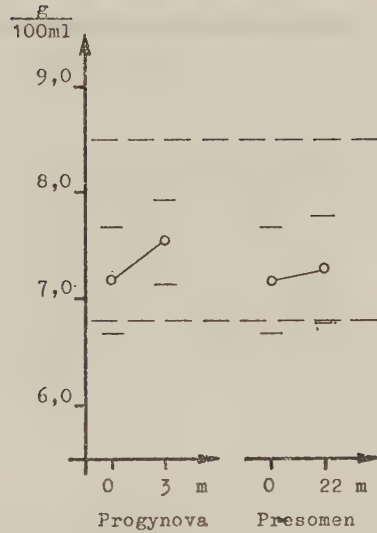


Abb.38 Gesamtprotein

Gesamtprotein g/100ml		Progynova			Presomen		
		$\bar{X}$	s	N	$\bar{X}$	s	N
	0	7,17	0,50	13	7,56	0,37	16
	3 m				7,28	0,50	8

Progynova: Das Gesamtprotein ist gegenüber dem Vergleichswert nicht signifikant erhöht. Die Mittelwerte liegen im Streubereich.

Presomen: Das Gesamtprotein ist unverändert. Die Mittelwerte liegen im Streubereich.

Zusammenfassung der Wirkungen der Östrogensubstitution
auf Serumlipide und Serumproteine

Die Mittelwerte liegen im Normalbereich, zum Teil an den Grenzen.

Es zeigen sich bei keiner Versuchsgruppe signifikante Veränderungen der Serumlipide: Die Serumlipide blieben durch die Zufuhr von Presomen^R über längere Zeit (im Mittel 22 Monate) unbeeinflusst; lediglich beim Gesamtglycerin und beim Glycerid-Glycerin ($\hat{=}$ Neutralfette) ist ein Anstieg erkennbar. Bei dreimonatiger Anwendung von Progynova^R blieben die Serumlipide ebenfalls unbeeinflusst, sieht man von dem nicht signifikanten Anstieg der Gesamtlipide, des Gesamtcholesterins und des Freien Cholesterins ab.

Bei den Serumproteinmittelwerten ergaben sich einige signifikante Veränderungen: Nach dreimonatiger Anwendung von Progynova^R, wie nach im Mittel 22-monatiger Anwendung von Presomen^R war das Albumin signifikant erhöht, das β -Globulin signifikant erniedrigt. Das α_1 - und das α_2 -Globulin waren nur bei der Progynova^R-Behandlung signifikant erniedrigt. Nach der Presomen^R-Behandlung war zusätzlich ein nicht signifikanter Anstieg des Präalbumins und ein nicht signifikantes Absinken des α_1 -Globulins ablesbar, nach der Progynova^R-Behandlung noch ein nicht signifikanter Anstieg des Gesamtproteins. Alle übrigen Mittelwerte blieben unverändert.

Diskussion

Die Sofortwirkungen weiblicher Sexualhormone auf die Serumlipide wurden bereits in einer Arbeit veröffentlicht <17>: Drei Monate lang wurde einer Gruppe von 28 vorher unbehandelten und gesunden Frauen im Alter von 20-35 Jahren das Kombinationspräparat Eugynon^R verabreicht, einer anderen Gruppe von 30 nicht gebärfähigen Frauen Presomen^R (natürliche konjugierte Oestrogene). Nach der Eugynon^R-Behandlung waren die Mittelwerte des Gesamtcholesterins, der Phospholipide, des Gesamtglycerins und des Glyceridglycerins, bzw. der Neutralfette, signifikant angestiegen; außerdem waren die Cholesterinester - vorübergehend sogar signifikant - erhöht. Nach der Presomen^R-Behandlung zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Serumlipidfraktionen.

Cholesterin:

Nach einer langdauernden Behandlung mit Eugynon^R waren das Gesamtcholesterin, ebenso die Cholesterinester, gegenüber den Kontrollwerten signifikant erhöht. Diese Serumlipidfraktionen waren auch bei den übrigen Präparaten erhöht (kleine Versuchspersonenzahl?).

Dieses Ergebnis deckt sich mit dem einiger anderer Autoren <6><7><137><154><157><162>. Einige Untersucher fanden keine Veränderungen <79><Zitate in 155>, andere berichten von Veränderungen bei nur einem Teil der Patienten <118>.

Das Verhältnis der Cholesterinester zum Gesamtcholesterin blieb unverändert: Das Ansteigen des Gesamtcholesterins ist durch eine Zunahme der Cholesterinester bedingt.

Zwei Monate nach dem Absetzen waren die Mittelwerte noch nicht zum Vergleichswert zurückgekehrt, was mit der Angabe in <162>, das Absinken der Serumcholesterinwerte dauere sechs Monate, gut übereinstimmt.

Nach dreimonatiger Eugynon^R-Behandlung lag der Serumgesamtcho-

lesterinwert 27% über dem Ausgangswert, nach im Mittel 17-monatiger Einnahmedauer ebenfalls 27% über dem Vergleichswert. Auch Barton et al. (1970) <162> fanden einen frühzeitigen Anstieg, der bestehen blieb, solange die Behandlung dauerte. Die Cholesterinwerte erreichen also innerhalb der ersten drei Monate den Endwert, der nach dem Absetzen nur sehr langsam zurückgeht: Für die untersuchten Patienten gilt also nicht, wie auch die Phospholipoid- und Glycerinergebnisse zeigen, daß die Lipidveränderungen mit der Einnahmedauer zunehmen.

Im Gegensatz dazu zeigte die Verabreichung natürlicher konjugierter Östrogene an postmenopausale Frauen weder in den ersten drei Monaten noch bei längerer Anwendung eine Veränderung der Cholesterinwerte. Dasselbe gilt für die dreimonatige Medikation mit dem halbsynthetischen Östrogen Progy^R nova^R.

In der Literatur wird angegeben, Östrogene senken im Serum das Gesamtcholesterin und die LD-Lipoproteide (= BLp = LDLp), erhöhen aber die HD-Lipoproteide (= α Lp = HDLp) <3><9><30><51><62><155>. Östrogene erniedrigen außerdem nach Furman <51> den Cholesteringehalt der HDLp-Teilchen, in geringem Maße auch den der LDLp-Teilchen, und erhöhen die HDLp-Konzentration im Blut. Furman und Howard erwähnten 1957 <52>, Veränderungen des chemisch bestimmten Cholesterinspiegels scheinen von Schwankungen der Lp-Fractionen bestimmt zu sein: Trotz fehlender Cholesterinschwankungen könnten sich die Lp-Spektren ändern. Nach Heftmann <62> findet sich normalerweise mehr Cholesterin in der BLp als in der α Lp-Fraktion, nach Östrogenzufuhr sinkt aber die Cholesterinkonzentration in den BLp und steigt in den α Lp. Nach Bierman <9> wird die Cholesterinkonzentration in den LDLp erniedrigt, in den VLDLp gesteigert und in den HDLp nur gering verändert. Bierman folgert daraus, daß der Östrogeneffekt auf das Gesamtcholesterin im Serum stark

Schwanken kann und die Östrogenwirkung sowohl auf die Lipoproteide als auch auf den Gesamtlipidspiegel geprüft werden muß.

Aus diesen Angaben folgt, daß Östrogene jedenfalls eine Cholesterinumverteilung bewirken können, ohne daß sich der Serumcholesterinspiegel zu ändern braucht. Vielleicht spielen auch noch die Abhängigkeit vom Ausgangswert des Serumcholesterins <17>, wofür der Befund von Sachs et al. <118> spricht, die Abhängigkeit von der Art einer vorbestehenden Hyperlipidämie und die Abhängigkeit von der Ausgangslage des endokrinen Systems <70> eine Rolle. Daß das Serumcholesterin bei postmenopausalen Frauen durch eine Östrogenbehandlung unbeeinflusst bleibt, erscheint damit glaubhaft.

Eine Erhöhung des Serumcholesterins durch orale Kontrazeptiva ist wegen einer möglichen Gefährdung durch Atherosklerose von Bedeutung, zumal einige Untersucher <163><164> einen arteriellen Blutdruckanstieg nachweisen konnten. Allerdings liegen die meisten Werte im Normalbereich oder nicht wesentlich darüber.

Zwischen den einzelnen oralen Kontrazeptiva konnten in dieser Untersuchung zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Berücksichtigt man, daß die Östrogene Aktivität von 0,075mg Mestranol der Aktivität von 0,050mg Äthinylöstradiol entspricht <91>, so lassen sich die etwas niedrigeren Gesamtcholesterinwerte bei Aconcen^R und Estirona^{21R} durch den höheren Östrogenanteil erklären. Es könnte allerdings auch sein, daß Präparate mit 19-Norsteroiden das Gesamtcholesterin unter der Behandlung stärker erhöhen als solche mit Progesteronderivaten, unabhängig vom Östrogen. Das würde sich mit der Ansicht Svanborgs <zit. in 70> decken, zwischen Östrogen-Gestagen-Kombinationen mit Progesteronderivaten als Gestagenanteil und solchen mit 19-Norsteroiden bestünden, dort allerdings erhebliche, Unterschiede in der Wirkung auf den

Serumlipidspiegel. Stokes und Wynn <137> schreiben die erhöhten Serumcholesterinwerte in erster Linie dem Gestagenanteil der oralen Kontrazeptiva zu, Barton et al. <162> den Östrogenen. Wahrscheinlich spielen beide, Östrogen und Gestagen, eine Rolle. Außerdem steigen die Werte nach Barton et al. umso höher, je höher dosiert die Kombinationspräparate sind. Bierman <9> vertritt die Ansicht, Gestagene hätten keinen Einfluß, würden aber in einigen Östrogen-Progesteron-Präparaten die Östrogene bezüglich Cholesterin kompensieren. Gilfrich et al. <55> fanden eine Verringerung des Serumcholesterinspiegels durch ein Depotgestagen.

β -Lipoproteide:

Die immunologisch bestimmten β -Lipoproteide blieben während einer Behandlung mit oralen Kontrazeptiva, ebenso wie mit natürlichen oder halbsynthetischen Östrogenen, unabhängig von der Behandlungsdauer und vom Präparat, unbeeinflußt. Bei beiden Gruppen, den postmenopausalen Frauen wie den gebärfähigen Frauen, handelt es sich also wohl um eine Änderung des Cholesterin/Protein-Verhältnisses, d.h. der Lipoproteinsynthese, und nicht um eine Änderung der Lipoprotein-Apoproteinsynthese der Leber.

Eine Senkung der LD-Lipoproteide - sie sind wichtig für den Cholesterintransport - bei oralen Kontrazeptiva, außer bei einigen Östrogen-Progesteron-Präparaten, gibt Bierman <9> an, eine Erhöhung der LDLp bei oralen Kontrazeptiva berichten mehrere Verfasser <6><7><154>.

Phospholipide:

Nach einer langdauernden Behandlung mit oralen Kontrazeptiva ergaben sich bei den Phospholipoiden und dem Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotienten keine signifikanten Unterschiede zum Vergleichswert. Lediglich einen Monat nach dem

Absetzen des Eugynon^R erwies sich der Unterschied zum Vergleichswert als signifikant, und der Quotient sank auch nach zwei Monaten gegenüber dem Wert zum Zeitpunkt des Absetzens nicht ab.

Die Phospholipide waren nach dreimonatiger Eugynon^R-Einnahme gegenüber vorher signifikant vermehrt: Bei Langzeitanwendung gehen die Werte weitgehend auf den Vergleichswert zurück. Von mehreren Untersuchern <6><7><9><118> wird eine Erhöhung der Serumphospholipide unter dem Einfluß von oralen Kontrazeptiva beschrieben, eine Autorengruppe <79> fand keine Erhöhung. Für die hier untersuchten Frauen trifft, soweit sie orale Kontrazeptiva einnahmen, nicht ganz zu, daß das Verhalten der Phospholipide dem des Cholesterins analog ist <82><160>.

Nach Bierman <9> und Furman <51> erhöhen Östrogene die Serumphospholipide und senken - nach Bierman die deutlichste Veränderung - den Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotienten. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich jedoch, daß bei postmenopausalen Frauen durch eine Östrogenbehandlung weder die Serumphospholipide noch der Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotient beeinflußt werden: Ganz gleich, ob die Behandlung mit natürlichen, konjugierten oder mit halbsynthetischen Präparaten, drei Monate lang oder lange Zeit hindurch erfolgte. Robinson et al. <zit. in 30> fanden aber, daß bei Frauen in der Postmenopause das C/P-Verhältnis bei größeren Östrogengaben stark gesenkt wird, kleine Dosen aber nicht genügen. Außerdem trifft auf die Phospholipide das für das Cholesterin Gesagte zu: Auch hier können sich ohne Änderung des Phospholipoidspiegels im Serum die Lipoproteidspektren ändern <52>.

Von Bedeutung ist das Verhalten der Phospholipide und des Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotienten, da die Phospholipoidkonzentration mitverantwortlich ist für die Lipidpar-

tikelgröße und auch für den Lösungszustand der Zellfette <123>, die Phospholipide somit als kolloidale Stabilisatoren für Cholesterin gelten können: Ein relativer Mangel an Phospholipiden, gleichbedeutend mit einer Erhöhung des Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotienten, begünstigt die Cholesterinablagerung <Ahrens et al. 1949 zit. in 30> und damit wiederum die Entstehung einer Atherosklerose.

Es sieht nun allerdings so aus, als würde die Einnahme der Präparate Lyndiol2,5^R, Aconcen^R und Estirona21^R den Serumphospholipoidspiegel erhöhen, obgleich sich keine Signifikanz ergibt. Sowohl das Kombinationspräparat Aconcen^R als auch das Sequenzpräparat enthalten effektiv mehr Östrogen als die übrigen Kombinationspräparate Eugynon^R und Anovlar^R. Beim Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotienten liegen die beiden Präparate Aconcen^R und Estirona21^R im Vergleich zu Eugynon^R merklich niedriger, obgleich auch hier der Unterschied nicht signifikant ist: Einerseits sind die Cholesterinspiegel niedriger - Progesteronderivate, andererseits die Phospholipoidspiegel höher - relativ höherer Östrogengehalt. Lyndiol2,5^R liegt etwa in der Mitte zwischen Eugynon^R/Anovlar^R einerseits und Aconcen^R/Estirona21^R andererseits.

Glycerin:

Das Gesamtglycerin und das Glyceridglycerin, bzw. die Neutralfette, waren nach langdauernder Behandlung mit Eugynon^R und Aconcen^R signifikant erhöht, sanken aber nach dem Absetzen ab, ohne nach zwei Monaten den Vergleichswert zu erreichen. Die übrigen Präparate, Anovlar^R, Lyndiol2,5^R und Estriona21^R führten ebenfalls zu Erhöhungen dieser Fraktionen: Die Signifikanz war jedoch nicht nachweisbar (kleine Versuchspersonenzahl?). Auch sie nahmen nach dem Absetzen langsam ab.

Diese Glycerinwerte waren bereits nach dreimonatiger Eugynon^R-behandlung signifikant erhöht gegenüber vorher: Die signifikante Erhöhung des Gesamtglycerins von zunächst 36% betrug

nach einer im Mittel 17-monatigen Behandlung immerhin noch 26% und blieb signifikant.

In der Erhöhung des Serumtriglyceridspiegels durch orale Kontrazeptiva sind sich die meisten Untersuchergruppen einig <6><7><9><118><137><154><155><157><162>. Kaffarnik et al. (1970)<79> fanden keine Erhöhung, Barton et al. <162> haben ebenfalls berichtet, daß der Triglyceridanstieg unter dem Einfluß von Östrogen-Gestagen-Präparaten bald begann, dann ständig bestehen blieb, und daß die Rückkehr zu den Vergleichswerten nach langdauernder Medikation ebenso wie beim Serumcholesterin sechs Monate dauerte.

Während, nach Bierman<9>, Furman <51> und anderen, Östrogene den Serumtriglyceridspiegel erhöhen sollen, fand sich bei den hier untersuchten postmenopausalen Frauen unabhängig von der Behandlungsdauer und der Art des Östrogenpräparats keine signifikante Erhöhung des Gesamtglycerins und Glyceridglycerins. Möglicherweise spielt auch hier die Ausgangslage des Serumtriglyceridspiegels und des endokrinen Systems und die Art einer vorbestehenden Hyperlipidämie eine Rolle. Einen Hinweis dafür könnte der Befund von Glueck et al. <56> geben, daß gestagenhaltige Präparate bei Hyperlipoproteinämien vom Typ V den Triglyceridspiegel signifikant senken.

Gershberg et al. <54> sind der Ansicht, daß zwar bestimmte Gestagene möglicherweise einen Einfluß auf den Triglyceridspiegel haben-über eine Umwandlung in Substanzen mit östrogenener Aktivität, aber wirksam seien nur die Östrogene. Wirksam sei der Östrogen-, und nicht der Gestagenanteil, schreiben Barton et al. <162>. Stokes und Wynn <137> vertreten die Ansicht, die Änderung der Serumtriglyceride sei hauptsächlich eine Folge des Östrogenanteils oraler Kontrazeptiva. Gilfrich et al. <55> fanden eine Verringerung des Serumtriglyceridspiegels durch ein Depotgestagen. Der Anstieg des Gesamtglycerins und des Glyceridglycerins ($\hat{=}$ Neutralfette) gegenüber

dem Vergleichswert nimmt nach den vorliegenden Ergebnissen in der Reihenfolge Eugynon^R, Anovlar^R, Lyndiol2,5^R, Aconcen^R anscheinend zu: Er ist also wahrscheinlich umso stärker, je höher der Östrogenanteil der Kombinationspräparate ist. Der Anstieg beim Aconcen^R ist sogar signifikant höher als der beim Eugynon^R. Allerdings entspricht der Anstieg der Glycerinwerte durch Estirona21^R-behandlung in etwa dem durch Eugynon^R- bzw. Anovlar^R-behandlung. Ein Einfluß des Gestagenanteils ist mit den Ergebnissen jedoch vereinbar und sogar wahrscheinlich. Daß der Anstieg der Triglyceride bei höher dosierten Kombinationspräparaten höher ist, fanden auch Barton et al. <162>. Außer dem Aconcen^R wert liegen aber alle Mittelwerte im Normalbereich.

Die übrigen Serumlipidfraktionen werden durch orale Kontrazeptiva nicht beeinflusst.

Serumproteine:

In der vorliegenden Arbeit wurden die Serumproteine durch eine CAF-Elektrophorese aufgetrennt, während in der Literatur durchwegs die Papierelektrophorese benützt wurde.

Wie die Tabelle 5 zeigt, widersprechen sich die Befunde. Bei der Beurteilung des Verhaltens der Östrogene ist zu berücksichtigen, daß das halbsynthetische Östrogen Progynova^R nur drei Monate angewendet wurde, die natürlichen konjugierten Östrogene, das Presomen^R, dagegen über längere Zeit.

Den entscheidenden Einfluß auf die Plasmaproteine hat nach Laurell et al. <88> der Östrogenanteil sowohl bei den Kombinationspräparaten als auch bei den Sequentialpräparaten; der Gestagenanteil ist von geringerer Bedeutung. Östrogene wirken dabei auf den Serumspiegel des einen Proteins erhöhend, auf den des anderen verringernd; außerdem verursachen sie Veränderungen im Bindegewebe <127>. Progesteron hat eine katabole Wirkung <127>.

Tabelle 5 : Einfluß der Sexualhormone auf die Serumproteinfraktionen

	erhöht	unverändert	erniedrigt	
Präalbumin	eigenes Ergebnis(Presomen nicht sign.)			Östrogene Gestagene(Depot) orale Kontrazept. Schwangerschaft
Albumin	eigenes Ergebnis(Progy-nova u.Presomen sign.)		<99> <55> <99,113,127,150> <28,31>	Östrogene Gestagene(Depot) orale Kontrazept. Schwangerschaft
α_1 -Globulin		<99>	eigenes Ergebnis(Pro-gyn.sign., Pres.nicht sign.)	Östrogene Gestagene(Depot) orale Kontrazept. Schwangerschaft
	<36,113,150> <28>	<99,127>		
α_2 -Globulin		<99>	eigenes Ergebnis(Pro-gyn.sign.)	Östrogene Gestagene(Depot) orale Kontrazept. Schwangerschaft
	<55> <36> <28,66>	<99,127>		
β -Globulin		<99>	eigenes Ergebnis(Pro-gyn.u.Pres.sign.)	Östrogene Gestagene(Depot) orale Kontrazept. Schwangerschaft
	<113> <28,31,66>	<99,127>		
γ -Globulin		eig.Ergebnis		Östrogene Gestagene(Depot) orale Kontrazept. Schwangerschaft
	<31,66>	<127>	<28>	
Gesamtprotein	eigenes Ergebnis(Pro-gyn.nicht sign.)			Östrogene Gestagene(Depot) orale Kontrazept.
			<127,150>	

Unter den Kombinationspräparaten gibt es unabhängig von der Zusammensetzung keinen Unterschied im Einfluß auf die Serumproteine. Das Sequenzpräparat Estirona²¹ bewirkt aber einen signifikant höheren Serumpräalbuminspiegel als das Euggynon⁸. Der Albuminspiegel erscheint gegenüber dem bei Euggynon⁸ erniedrigt, ebenso der β -Globulinspiegel, der α_2 -Globulinspiegel dagegen erhöht.

Die Albumine transportieren die Freien Fettsäuren. Die α_1 Lp gehören zu den α_1 -Globulinen und die β Lp zu den β -Globulinen. Eine Deutung dieser Globulinverhältnisse im Hinblick auf den Lipidstoffwechsel ist jedoch nicht möglich.

Da die verwendeten Bestimmungsmethoden summarische Verfahren darstellen, die Ergebnisse der Serumuntersuchungen gleichsam Momentbilder sind und sich mit den Verhältnissen in den Zellen nicht zu decken brauchen, vermögen die vorliegenden Ergebnisse keinen Hinweis zu geben, welche der geläufigen Thesen über den Wirkungsmechanismus der Sexualhormone im Hinblick auf den Lipidstoffwechsel richtig sind:

- 1) Beeinflussung der Synthese der Lipidträgerproteine in der Leber und/oder der Kopplung der Lipide an die Trägerproteine. Die Beeinflussung könnte über das Insulin direkt oder indirekt über STH und die Plasma-17-Hydroxycorticosteroide und/oder ihre Trägerproteine geschehen. Ob die Hormonspiegeländerungen (Cortisol, STH usw.) durch orale Kontrazeptiva ausreichen, um derartige Vorgänge zu erklären, ist jedoch fraglich <70>.

- 2) Beeinflussung der Lipoproteinlipaseaktivität <9><51><56><60><61><116><155><157>.

- 3) Einfluß über das vegetative (sympathische) Nervensystem. Den meisten Mechanismen könnte zumindest teilweise eine hormonelle Steuerung der Genaktivität zugrunde liegen - über eine Enzymhemmung oder eine Enzyminduktion - in der Leber <150> oder anderen Geweben <56><103><111><112>, direkt oder indirekt wirksam über weitere Hormone wie das Cortisol.

Das Verhalten des Zyklusverlaufs (bi- oder monophasisch) nach dem Absetzen zeigt, daß mit steigender Dosierung der Kombinationspräparate auch eine Störung des hypothalamisch-hypophysären Systems zunimmt. Lediglich beim Sequenzpräparat waren zwei Monate nach dem Absetzen alle Zyklen biphasisch.

Obwohl Unterschiede zwischen den einzelnen Präparaten nur schwer objektivierbar sind, scheinen Kombinationspräparate mit niedrigen Dosierungen wegen des günstigeren Verhaltens gegenüber dem Gerinnungssystem <114> besser zu sein: Dazu gehört wahrscheinlich auch das günstigere Abschneiden bei den Glycerinwerten. Dabei ist die höhere östrogene Aktivität des Äthinylöstradiols gegenüber dem Mestranol und eine östrogene Potenz verschiedener Gestagene zu berücksichtigen <91>. Vielleicht wären wegen des Cholesterinverhaltens Präparate, deren Gestagenanteil aus einem Progesteronderivat besteht, vorteilhafter. Im Hinblick auf den Lipidstoffwechsel schneidet das Sequenzpräparat Estirona21^R recht gut ab.

Eine Erklärung der Ergebnisse durch Verdünnung/Eindickung infolge eines Hormoneinflusses auf die Salz- und Wasserretention ist unwahrscheinlich: Verschiedene Untersucher fanden keine Veränderung des Hämatokrits <91><113>.

Zusammenfassung

Fünf Gruppen gesunder, gebärfähiger Frauen erhielten über einen längeren Zeitraum fünf verschiedene, unterschiedlich zusammengesetzte und dosierte orale Kontrazeptiva: Eugynon^R, Anovlar^R, Lyndiol2,5^R, Aconcen^R, Estirona21^R. Zwei Gruppen nicht mehr gebärfähiger Frauen erhielten Östrogene. Die eine Gruppe wurde drei Monate lang mit einem halbsynthetischen Östrogen (Progynova^R) substituiert, die andere erhielt über viele Monate hin natürliche, konjugierte Östrogene (Presomen^R).

Folgende Serumfraktionen wurden bestimmt: Gesamtlipide, Gesamtcholesterin, Freies Cholesterin, Cholesterinester, Phospholipide, Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotient, Cholesterinester-Gesamtcholesterin-Quotient, β -Lipoproteide, Gesamtglycerin, Freies Glycerin, Glyceridglycerin ($\hat{=}$ Neutralfette), Gesamtprotein, Präalbumin, Albumin, α_1 - und α_2 -Globulin, β -Globulin, γ -Globulin.

Die Behandlung mit Östrogenen ergab keine signifikanten Veränderungen der Serumlipidfraktionen. Dagegen war bei im Mittel 22 Monate dauernder Anwendung von Presomen^R und dreimonatiger Anwendung von Progynova^R das Albumin signifikant erhöht, das β -Globulin signifikant erniedrigt. α_1 - und α_2 -Globuline waren nach dreimonatiger Anwendung von Progynova^R signifikant erniedrigt. Unter der Behandlung mit oralen Kontrazeptiva zeigten sich signifikante Erhöhungen beim Gesamtcholesterin, Cholesterinester, Gesamtglycerin, Glyceridglycerin ($\hat{=}$ Neutralfette). Einen Monat nach dem Absetzen war außerdem noch der Gesamtcholesterin-Phospholipoid-Quotient erhöht. Signifikante Abweichungen hinsichtlich der Dosierung und Art der Präparate zeigten sich nur beim Gesamtglycerin, Glyceridglycerin bzw. den Neutralfetten und dem Präalbumin.

Mit zunehmender Einnahmedauer nimmt der ungünstige Einfluß der oralen Kontrazeptiva auf den Lipidstoffwechsel nicht zu.

Unter den Kombinationspräparaten sollte den niedrig dosierten der Vorzug gegeben werden. Das Sequentialpräparat schneidet im Hinblick auf den Lipidstoffwechsel und das Zyklusverhalten nach dem Absetzen günstig ab.

Literaturverzeichnis

- <1> Adlercreutz H.,
Kerstall J.,
Svanborg A. Simultaneous estimation of plasma cholesterol, total and individual phospholipids, triglycerides, free fatty acids and cortisol and urinary estrogens, total 17-ketosteroids, individual 11-deoxy-17ketosteroids, total 17-ketogenic steroids and pregnandiol during the menstrual cycle and in early pregnancy.
Ann.Med.exp.Fenn.45,285-292 (1967)
- <2> Aftergood L.,
Alfin-Slater R.B. Effect of an oral contraceptive steroid mixture on some aspects of lipid metabolism in the rat.
in: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids.
Ed.by Salhanick, Kipnis, Wiele. Plenum Press N.Y., London 1969, p. 265
- <3> Alvarez R.R. de,
Gaiser D.F.,
Simkins D.M.,
Smith E.K.,
Bratvold G.E. Special studies of serum lipids in normal human pregnancy.
Amer.J.Obstet.Gynec.77, 743-757 (1959)
- <4> Ambrus J.L.,
Niswander K.R.,
Couray N.G.,
Warnsteker E.F.,
Mink J.B. Progestational agents and blood coagulation II.
Amer.J.Obstet.Gynec.103,994-1001 (1969)
- <5> Ask-Upmark E.,
Glas J.E.,
Steuram U. Oral contraceptives and cerebral arterial thrombosis.
Acta med.scand.185,479-481 (1969)
- <6> Aurell M.,
Cramér K. Oral contraceptives and serum lipids.
Lancet 1966 II, 1314
- <7> Aurell M.,
Cramér K.,
Rybo G. Serum lipids and lipid proteins during long-term administration of an oral contraceptive.
Lancet 1966 I,291-293
- <8> Bergeron R.T.,
Wood E.H. Oral contraceptives and cerebrovascular complications.
Radiology 92,231-238 (1969)

- <9> Bierman E.L. Oral contraceptives, lipoproteins and lipid transport.
in: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids.
Ed.by Salhanick, Kipnis, Wiele. Plenum Press, N.Y., London 1969, p. 207
- <10> Bolton C.H., Effect of estrogens on human platelet behaviour.
Hampton J.R.,
Mitchell J.R.A. Lancet 1968 II, 315-318

Elkeles R.S., Effect of estrogens on human platelet behaviour.
Hampton J.R.,
Mitchell J.R.A. Lancet 1968 I, 1336-1341
- <11> Brech W.J., Die physiologische Rolle des Fettgewebes.
Gordon E.S. Klin.Wschr.45, 905-917 (1967)
- <12> Brehm H. Die Auswirkungen langdauernder hormoneller Kontrazeption.
Med.Welt, N.F.19, 2054-2056 (1968)
- <13> Brehm H., New facts on short- and long-term administration of hormonal contraceptives.
Käser O. in: Social and Medical Aspects of Oral Contraceptives. Round Table Conference Scheveningen, Mai 1966
- <14> Brennan M.E., Infarction of the midgut associated with oral contraceptives. Report of two cases.
Clarke A.M.,
Macbeth W.A.A.G. New Engl.J.Med.279, 1213-1214 (1968)
- <15> Breuer J., Untersuchungen über die Bindung von Testosteron und Östradiol-17- β durch Serumproteine bei Normalpersonen und bei Patienten mit Leberzirrhose.
Schneider H.T.,
Breuer H. Z.klin.Chem.u.klin.Biochem.8, 626-631 (1970)
- <16> Brody S., The effect of some ovulation inhibitors on the lipid metabolism.
Högdahl A.M.,
Nilsson L.,
Svanborg A.,
Vikroth O. Acta med.scand.179, 501 (1966)
- <17> Burger H., Über die Beeinflussung der Serum-Lipide gesunder Frauen durch Ovulationshemmer.
Florian H.J.,
Holzmann G. Zschr.Gebh.u.Gyn.170, 1-14 (1969)
Zschr.Gebh.u.Gyn.170, 118-124 (1969)

- <18> Burger H.,
Florian H.J.,
Pesendorfer H. Über das Verhalten des Serumlipid-
stoffwechsels unter der Geburt.
Arch.Gynäk.208,203-214 (1970)
- <19> Burger H.,
Keller L. Untersuchungen über den Lipidstoff-
wechsel im Blutserum und in der Ge-
bärmutterschleimhaut bei der Frau im
Verlauf des Menstruationszyklus.
Zschr.Gebh.u.Gyn.165,16-35 (1966)
- <20> Canzler E.,
Schlegel L. Enzymatische und elektro-phoretische
Serumuntersuchungen bei Langzeit-
therapie mit dem oralen Kontrazepti-
vum Ovosiston.
Dtsch.Gesundh.Wes.24,367-371 (1969)
- <21> Carol W.,
Klinger G.,
Hempel E.,
Starker K.,
Quent P. Nebenwirkungen des oralen Kontrazepti-
vums Ovosiston auf das Blutgerin-
nungssystem.
Zbl.Gynäk.92,1641-1650 (1970)
- <22> Caroli J.,
Chevrel B.,
Rautureau M.,
Lemonnier F.,
Lévy V.G.,
Hecht Y. A propos des anomalies biologiques et
histologiques hépatiques liées aux
contraceptifs oraux. Note sur le com-
portement des acides biliaires, de la
BSP et du vert d'indocyanine.
Path. et Biol.16,935-942 (1968)
- <23> Chabrol E.,
Charonnat R. Une nouvelle réaction pour l'étude
des lipides.
Bull.Trav.Soc.Pharm.8,173 (1964)
- <24> Chull S. Song,
Arleen B. Rifkind,
Peter N. Gillette,
Attallah Kappas Hormones and the liver. The effect
of estrogens, progestins, and preg-
nancy on hepatic function.
Amer.J.Obstet.Gynec.105,813-847 (1969)
- <25> Clinch J.,
Tindall V.R. Effect on estrogens and progestogens
on liver function in the puerperium.
Brit.Med.J.1969 I,602-605
- <26> Cochran W.G. zit. in: Goulden C.H., Methods of
Statistical Analysis, Wiley, New York, 1952
- <27> Conti M.,
Neglia V.,
Arotta V. Emocoagulazione e steroidi ovulosta-
tici orali. (Casistica di 22 donne
trattate per lungo tempo, da sei mesi
a tre anni, con noretinodrel e me-
stranol.)
Minerva ginec.(Torino)19,1091-1094 (1967)

- <28> Corrado F.,
Bracali R.,
Zaffino A. Modificazioni del quadro siero-pro-
teico nelle gravidanza normale, nel
parto e nel puerperio.
Quadr.Clin.ostet.ginec.23,1068-1094
(1968)
- <29> Crawford J.S.,
Hooi H.W.Y. Binding of bromsulphthalein by serum
albumin from pregnant women, neonates
and subjects on oral contraceptives.
Brit.J.Anaesth.40,723-729 (1968)
- <30> Davis M.E.,
Jones R.J.,
Jarolim C. Longterm estrogen substitution and
atherosclerosis.
Amer.J.Obstet.Gynec.82,1003-1015 (1961)
- <31> Devi C.S. Comparative study of serum proteins
of mothers at delivery and of cord
blood.
J.Obstet.Gynec.India 19,287-296 (1969)
- <32> Dittmar F.W.,
Waidl E. Die Wirkung von kleinsten Gestagen-
Dosen auf den Kohlenhydratstoffwech-
sel.
Zschr.Gebh.Fra.29,1026-1031 (1969)
- <33> Dixon W.J.,
Massey F.J. Introduction to Statistical Analysis.
New York 1957
- <34> Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen. 7.Auflage
- <35> Doerr W. Spezielle pathologische Anatomie I
Srringer Verlag Berlin,Heidelberg,
New York 1970
- <36> Dormann R.E.,
Griffels G. Das Verhalten der Glutamat-Pyruvat-
Transaminase, Aldolase, β -Glukuron-
dase und des Eiweißspektrums unter der
Einwirkung eines Ovulationshemmers.
Med.Klin60,1844 (1965)
- <37> Drevon B.,
Schmitt J.M. La réaction sulphosphovanilique dans
l'étude des lipides sériques.
Bull.Trav.Soc.Pharm.8,173 (1964)
- <38> Drill V.A.,
Calhoun D.W. Oral contraceptives and thromboembo-
lic disease.
J.Amer.Med.Ass.206,77-84 (1968)
- <39> Eades C.H. Atherosclerosis.
in: Annual Reports in Medicinal Che-
mistry 1967, chap.17, p.172
Academic Press N.Y., London 1968

- <40> Egeberg O.,
Owren P.A. Oral contraception and blood coagulability.
Brit.Med.J.1963 I,220-221
- <41> Eggstein M. Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Zweite Mitteilung.
Klin.Wschr.44,267-273 (1966)
- <42> Eggstein M.,
Knodel W.,
Krämer H.,
Baetzner P. Substrat- und Metabolitverschiebungen im Blut nach Adrenalin und β -Rezeptorenblockern.
Klin.Wschr.45,943-950 (1967)
- <43> Eggstein M.,
Kreutz F.H. Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Erste Mitteilung.
Klin.Wschr.44,262-267 (1966)
- <44> Eilert M.L. Amer.Heart J.38,472 (1949)
- <45> Eisalo A. Liver function tests during treatment with contraceptive pills.
Excerpta Medica, Internat.Congress Series No 210. Third Internat.Congr. on Hormonal Steroids, Hamburg, Sept. 1970, Abstract 126
- <46> Eisalo A.,
Heino A.,
Räsänen V. Estrogen, Progestogen and liver-function tests.
Acta obstet.gynec.scand.47,58-65 (1968)
- <47> Engineer A.D.,
Gupta V.,
Tandon P. Liver function tests in patients on oral progestogens.
J.Obstet.Gynaec.India 18,598-605 (1968)
- <48> Erb H.,
Keller M. Klinische und experimentelle Erfahrungen mit hormonalen Ovulationshemmern.
Gynaecologia 158,1-17 (1964)
- <49> Feuerstein W. Zur Klinik der Venenwirkung oraler Kontrazeptiva.
Wien.med.Wschr.119,49-51 (1969)
- <50> Filippa G.,
Regli F.,
Nosedà G. Kausalzusammenhänge zwischen Einnahme oraler Kontrazeptiva und neurologischen Komplikationen?
Münch.Med.Wschr.109,691-698 (1967)

- <51> Furman R.H. Gonadal steroid effects on serum lipids.
in: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids.
Ed.by Salhanick, Kipnis, Wiele
Plenum Press N.Y., London 1969,p.247-264
- <52> Furman R.H., Howard R.P. The influence of gonadal hormones on serum lipids and lipoproteins. Studies in normal and hypogonadal subjects.
Ann.Int.Med.47,969-977 (1957)
- <53> Garcia C.R., Rocamora H., Pincus G. Long-term effects of oral contraception.
in: Advances in Planned Parenthood
Excerpta Medica Foundation 1967
- <54> Gershberg H., Hulse M., Javier Z. Hypertriglyceridemia during treatment with estrogen and oral contraceptives. An alteration in hepatic function?
Obstet.and Gynec.31,186-189 (1968)
- <55> Gilfrich H.J., Nieschlag E., Dudeck J., Overzier C. Norethisteronönanthat.
Dtsch.med.Wschr.94,2473 (1969)
- <56> Glueck C.J., Brown W.V., Levy R.I., Greten H., Fredrickson D.S. Amelioration of hypertriglyceridaemia by progestational drugs in familial type-V hyperlipoproteinaemia.
Lancet 1969 I,1290
- <57> Gregersen M., Kornerup V. Cerebral thrombosis during oral contraception.
Nord.Med.82,946-948 (1969)
- <58> Halberstadt E., Brehm H., Wüst L., Lüters J., Kollmar J. Zur Frage eines erhöhten Thromboserisikos bei Kurz- und Langzeittherapie mit oralen Ovulationshemmern.
Med.Welt 19,806-810 u.813 (1968)
- <59> Haller J., König A., Poliwoda H. Hormonausscheidungen und Blutgerinnungsfaktoren unter oraler Gestagen-Östrogen-Behandlung.(Beurteilung des Thrombophlebitisrisikos)
Zschr.Gebh.Fra.25,215-231 (1965)

- <60> Harn J.M.,
Rose R. Platelet adhesiveness and lipoprotein lipase activity in controls and in subjects taking oral contraceptives.
Amer.J.Obstet.Gynec.105,628-631 (1969)
- <61> Hazzard W.R.,
Spiger M.J.,
Bierman E.L. Studies on the mechanism of hypertriglyceridemia induced by oral contraceptives.
in: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids.
Ed.by Salhanick, Kipnis, Wiele. Plenum Press N.Y., London 1969; p.232
- <62> Heftmann E. Steroid Biochemistry
Academic Press N.Y., London 1970
- <63> Heinhold J.,
Gaede K.-W. Ingenieur-Statistik
R.Oldenburger Verlag, München, Wien 1964
- <64> Hilden M.,
Amris C.J.,
Starup J. The haemostatic mechanism in oral contraceptives.
Acta obstet.gynec.scand.46,562-571 (1967)
- <65> Hines D.C.,
Goldzieher J.W. Large-scale study of an oral contraceptive.
Fertil.and Steril.19,841-866 (1968)
- <66> Hlavatý V.,
Blekta M.,
Trnková M. Dynamics of changes in blood volume and serum proteins in the course of physiologic pregnancy.
Acta Univ.carol.(Praha),Med.15,141-161 (1969)
- <67> Hoeflmayr J.,
Fried R. Eine rasch durchführbare Methode zur Bestimmung des freien Cholesterins.
Med.Welt 38,II,2015 (1964)
- <68> Hoeflmayr J.,
Fried R. Eine Methode zur routinemäßigen Bestimmung des Lipoidphosphors und den Phosphatiden.
Med.u.Ern.7,9 (1966)
- <69> Howie P.W.,
Prentice C.R.M.,
Mallinson A.C.,
Home C.H.W.,
McNicol G.P. Effect of combined estrogen-progesterone oral contraceptives, estrogen, and progesterone on antiplasmin and antithrombin activity.
Lancet 1970 II,1329-1332
- <70> Husmann F. Hormonale Kontrazeption
Goldmann Verlag, München 1970

- <71> Irej N.S.,
Manion W.C.,
Taylor H.B. Vaskuläre Läsionen nach Einnahme von Ovulationshemmern.
Arch.Path.89,1-8 (1970)
zit.Gynäk.Rdsch.9,136-140 (1970)
- <72> Jaisle F. Lipide während der Schwangerschaft und der Wehentätigkeit.
Med.Klinik 64,139 (1969)
- <74> Jipp P. Plasmaphosphatide bei Coronarinsuffizienz.
Klin.Wschr.48,231-235 (1970)
- <75> Jung T. Kohlenhydrat- und Fettstoffwechseleränderungen während der Behandlung mit einem Ovulationshemmer (Eugynon^R).
Dissertation Universität Göttingen (1969)
- <76> Jungblut P.W. The molecular basis of estrogen-binding in target cells.
in: Advances in the Biosciences 2/3
Pergamon Press/Vieweg 1969
- <77> Kaess H.,
Fritsch H. Cholestatischer Ikterus nach Ovulationshemmern.
Zschr.Gebh.Fra.29,213-218 (1969)
- <78> Kaffarnik H.,
Karsznia R.,
Lehnert H.,
Meyer-Bertenrath J. Serumlipide im Zyklus der Frau.
Klin.Wschr.47,382-383 (1969)
- <79> Kaffarnik H.,
Lehnert H.,
Meyer-Bertenrath
J.G.,
Zöfel P.,
Karsznia R. Untersuchungen der Plasmalipide vor und nach sechsmonatiger oraler Behandlung mit Ovulationshemmern.
Klin.Wschr.48,439-441 (1970)
- <80> Karlson P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967
- <81> Karsznia R.,
Halberstadt E. Risiken oraler Kontrazeption.
Praxis 58,1468-1470 (1969)
- <82> Kattermann R. Vorkommen, Nachweis und diagnostische Bedeutung der Lipide im Blut.
Aktuelle Diagnostik, Boehringer 1970

- <83> Keown D. Review of arterial thrombosis in association with oral contraceptives.
Brit.J.Surg.56,486-488 (1969)
- <84> Kistner R.W. Die Pille - ja oder nein?
Bertelsmann Ratgeberverlag 1970
- <85> Kreutz F.H. Enzymatische Glycerinbestimmung.
Klin.Wschr.40,362-363 (1962)
- <86> Krone W.,
Doerr H.W.,
Schwandt P. Enzymaktivitäten im Fettgewebe bei Hyperlipidämie.
Klin.Wschr.48,503-504 (1970)
- <87> Kutas M.,
Bodosi M. Orale Antikonzektionsmittel und Schädigungen des Zentralnervensystems.
Münch.Med.Wschr.2,42-47 (1971)
- <88> Laurell C.-B.,
Kullander S.,
Thorell J. Plasma protein changes induced by sequential type of contraceptive steroid pills.
Clin.chim.acta 25,294-296 (1969)
- <89> Leu H.J. Varicosis, Thrombose und Ovulationshemmer.
Ther.Umschau 26,240-244 (1969)
- <90> Lewis P.D.,
Harrison M.J.G. Involuntary movements in patients taking oral contraceptives.
Brit.med.J.1969 IV,404-405
- <91> Ludwig H. Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen.
Der Gynäkologe 2, 195-215 (1970)
- <92> Ludwig L. Fett und Ernährung. Nahrungsfette aus chemischer, physiologischer und diätetischer Sicht unter besonderer Berücksichtigung von Margarine.
Margarine-Institut für gesunde Ernährung, 1968,1.Aufl., Hamburg
- <93> Markush R.F.,
Seigel D.G. Oral contraceptives and mortality trends from thromboembolism in the US.
Amer.J.Publ.Hlth.59,418-434 (1969)
- <94> Mayo C.M.,
Chokroverty S. Neurologic complications of oral contraceptives.
Illinois med.J.133,619-621 u.636 (1968)

- | | |
|---|--|
| <95> McGowan L. | Venousthrombophlebitis associated with the use of norethynodrel. Amer.J.Obstet.Gynec.86,923-924 (1963) |
| <96> Merklen F.-P.,
Cottenot F. | Phlébites et thromboses provoquées par pilules anticonceptionnelles. Bull.Acad.nat.Méd.(Paris) Sér.3,151, 473-478 (1967) |
| <97> Mittenecker E. | Planung und statistische Auswertung von Experimenten.
Verlag Deuticke,Wien 1970 |
| <98> Murchison L.E.,
Fyfe T. | Effects of cigarette smoking on serumlipids, blood-glucose, and platelet adhesiveness.
Lancet 1966 II,182-184 |
| <99> Musa B.U.,
Doe R.P.,
Seal U.S. | Serum protein alteration produced in women by synthetic estrogens. J.clin.Endocr.27,1463-1469 (1967) |
| <100> Nieschlag E.,
Kramer G.J.,
Mussgnug U. | Insulin, Glucosetoleranz und freie Fettsäuren während und nach einer Hepatitis.
Klin.Wschr.48,381 (1970) |
| <101> Nilsson J.M.,
Kullander S. | Coagulation and fibrinolytic studies during use of gestagens. Acta obstet.gynec.scand.46,286-303 (1967) |
| <102> Okamura H. | Effects of various oral gestogens on the liver function. J.Jap.obstet.gynec.Soc.15,177-193 (1968) |
| <103> O'Malley B.W. | Progesteron: Mechanism of action. in: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids. Ed.by Salhanick, Kipnis, Viele Plenum Press N.Y., London,1969, p.339 |
| <104> Paola G. di,
Puchulu F.,
Robin M.,
Nicholson R.,
Marti M. | Oral contraceptives and carbohydrate metabolism. Amer.J.Obstet.Gynec.101,206-216 (1968) |

- <105> Petrides P.,
Weiss L.,
Löffler G.,
Wieland O. Diabetes mellitus.
Verlag Urban und Schwarzenberg
München, Berlin, Wien, 1971
- <106> Piesbergen H. Ikterus bei intrahepatischer
Cholestase nach Ovulationshemmern.
Med.Welt N.F.19,451-453 (1968)
- <107> Pi-Sunyer F.X.,
Oster S. Effect of an ovulatory suppressant
on glucose tolerance and insulin
secretion.
Obstet.and Gynec.31,482-484 (1968)
- <108> Plotz E.J. Nebenwirkungen antikonzeptionel-
ler Steroide. Teil1/Teil2
Zschr.Gebh.Fra.30,193-211 (1970)
30,362-379 (1970)
- <109> Poller L.,
Priest C.M.,
Thomson J.M. Platelet aggregation during oral
contraception.
Brit.med.J.1969 IV,273-274
- <110> Poller L.,
Thomson J.M.,
Tabiowo A.,
Priest C.M. Progesterone oral contraception
and blood coagulation.
Brit.med.J.1969 I,554-556
- <111> Prose D.P.,
McGinty F. The effect of steroid hormones
on tryptophan metabolism.
in: Advances in Steroid Bioche-
mistry and Pharmacology.Vol.1
Academic Press London,N.Y.,1970,
p.97-136
- <112> Pulkkinen M.O.,
Willman K. The effect of oral contraceptives
on serum enzymes.
Acta obstet.gynec.scand.46,525-536
(1967)
- <113> Robertson G.S. Serum protein and cholinesterase
changes in association with contra-
ceptive pills.
Lancet 1967 I,232-235
- <114> Robinson R.W. Effect of estrogen-progestin com-
binations on clotting factors.
Amer.J.Obstet.Gynec.99,163-167 (1967)

- <115> Robinson R.W.,
Cohen W.D.,
Higano N. Clinical and serumlipid effects
of a combination of norethynodrel plus ethynylestradiol-3-methylether in postmenopausal women.
Amer.J.med.Sci.244,736 (1962)
zit. in Haller <59>
- <116> Rochet Y.,
Lapeyre B. Le risque chirurgical thrombo-
embolique chez les femmes soumises
au traitement oestro-progestatif:
A propos de trois observations.
Gynéc.et Obstét.68,59-64 (1969)
- <117> Roman W.,
Hecker R. The liver toxicity of oral contra-
ceptives.
Med.J.Aust.55,II,682-688 (1968)
zit: Ber.ü.d.ges.Gyn.u.Gebh.100,
107 (1969/70)
- <118> Sachs B.A.,
Wolfman L.,
Herzig N. Plasma lipid and lipoprotein al-
terations during oral contracep-
tive administration.
Obstet.and Gynec.34,530-535 (1969)
- <119> Salmon M.L.,
Winkelman J.Z.,
Gay A.J. Neuroophthalmic sequelae in users
of oral contraceptives.
J.Amer.Med.Ass.206,85-91 (1968)
- <120> Sandberg A.A.,
Rosenthal H.E.,
Slaunwhite W.R. Certain metabolic effects of estro-
gens.
in: Metabolic Effects of Gonadal
Hormones and Contraceptive Steroids.
Ed.by Salhanick, Kipnis, Wiele.
Plenum Press N.Y., London,1969,
p.367
- <121> Sandhofer F.,
Sailer S.,
Dienstl F.,
Braunsteiner H. Über den Einfluß von Katecholami-
nen auf die Umsatzrate der freien
Fettsäuren und die Bildung von Plas-
matriglyceriden.
Klin.Wschr.45,486-492 (1967)
- <122> Sartwell P.E.,
Masi A.T.,
Arthes F.G.,
Greene G.R.,
Smith H.E. Thromboembolie und orale Kontra-
zeptiva.
Amer.J.Epidem.90,365-380 (1969)
zit.in: Gynäk.Rdsch.9,68-72 (1970)
- <123> Schettler G. Arteriosklerose und Cholesterin-
stoffwechsel.
Dtsch.Med.Wschr.78,989-993 (1953)

- <124> Schettler G.,
Löhr G.W.,
Stein E. Die Bedeutung der essentiellen Hyperlipämie und Hypercholesterinämie für die Entstehung von Herzinfarkten. Dtsch.Med.Wschr.82,610-613 (1957)
- <125> Schneider H.J.,
Rieckert H.,
Brecht K.,
Streichele D.F.,
Herschlein H.J. Das Verhalten des venösen Gefäßtonus, des orthostatischen Regulationsvermögens und des Gerinnungspotentials unter dem Einfluß eines Ovulationshemmers. Arch.Gynäk.209,96-105 (1970)
- <126> Schrogie J.J.,
Solomon H.M. Estrogenic hormones and blood coagulation. J.chron.Dis.20,675-678 (1967)
- <127> Seal U.S.,
Doe R.P. Effects of gonadal and contraceptive hormones on protein and amino acid metabolism.
in: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids.
Ed.by Salhanick, Kipnis, Wiele.
Plenum Press N.Y., London, 1969,
p.277
- <128> Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart 1970
- <129> Sinapius D. Klin.Wschr.45,601 (1967)
- <130> Spahn U. Die freien Fettsäuren des Serums im Verlaufe der Hepatitis infectiosa bei Kindern.
Klin.Wschr.45,530-533 (1967)
- <131> Spellacy W.N. A review of carbohydrate metabolism and the oral contraceptives.
Amer.J.Obstet.Gynec.104,448-460 (1969)
- <132> Spellacy N.N.,
Carlson K.L.,
Birk S.A. Carbohydrate metabolic studies after six cycles of combined type oral contraceptive tablets.Measurement of plasma insulin and glucose levels. Diabetes (N.Y.)16,590-594 (1967)
- <133> Spellacy W.N.,
Carlson K.L.,
Schade S.L. Effect of sequential oral contraceptive on plasma insulin and blood glucose levels after six month's treatment.
Amer.J.Obstet.Gynec.101,672-676 (1968)

- <134> Starup J.,
Date J.,
Deckert T. Serum insulin and intravenous glucose tolerance in oral contraception.
Acta endocr.(Kbh) 58,537-544 (1968)
- <135> Stauffer U.G.,
Hitzig W.H.,
Zahler P. Hyperlipämie bei malignen Erkrankungen.
Klin.Wschr.48,111-116 (1970)
- <136> Steiner H. Wachstumshormon bei peroraler Antikonzeptionsbehandlung.
Schweiz.med.Wschr.99,1115 (1969)
- <137> Stokes T.,
Wynn V. Serum-lipids in women on oral contraceptives.
Lancet 1971 II,677
- <138> Studlar M.,
Hammerl H.,
Nebosis G.,
Pichler O. Tagesprofile der freien Fettsäuren, des freien Glycerins, der Triglyceride und des Blutzuckers bei Stoffwechselgesunden (Circadian variations).
Klin.Wschr.48,238-240 (1970)
- <139> Svanborg A. Possible relationship between plasma lipids and hormonal steroids.
in: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids.
Ed.by Salhanick, Kipnis, Wiele
Plenum Press N.Y., London,1969,p.242
- <140> Ten Berge B.S. Veränderungen in den Blutgefäßen in Ovarien und Uterus nach Anwendung progestativer Stoffe.
Arch.Gynäk.207,52-53 (1969)
- <141> Tyler E.T. Current research in steroid contraception.
J.Reproduct.Fertil.20,319-330 (1969)
- <142> Ursprung J.J. Atherosclerosis.
in: Annual Reports in Medicinal Chemistry 1966, chapt.18,p.187
Academic Press N.Y., London 1967
- <143> Utian W.H. Feminine forever? Current concepts on the menopause. A critical review.
S.Afr.J.Obstet.Gynec.6,7-10 (1968)
- <144> Vessey M.P.,
Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report.
Brit.med.J.1969 II,651-657

- <145> Villadolid L.S., Romero R.C., Egay L.M., Millora A., Negre M., Abundio C., Ongjoko G. The effects of conjugated estrogens on fibrinolysis. A clinical correlation in patients with uterine bleeding. J.int.Fed.Gynec.Obstet.5,206-210 (1967)
- <146> Vogelberg K.H., Gries F.A. Tri-, Di-, und Monoglyceride im menschlichen Serum und ihre Beziehung zum Lipoproteidspektrum. Klin.Wschr.48,227 (1970)
- <147> Vogelberg K.H., Gries F.A., Mies H.D., Jahnke K. Die Hyperlipämie bei chronischem Alkoholabusus. Dtsch.Med.Wschr.1,13-21 (1971)
- <148> Watson D. A simple method for the determination of serum cholesterol. Clin.chim.acta 5,637-663 (1960)
- <149> Westerhohn B. Adverse effects of oral contraceptives. Excerpta Medica, Intern.Congress Series No 210; Third Internat.Congr. on Hormonal Steroids,Hamburg,Sept. 1970; Abstract 124
- <150> Wilbert L., Hillmer T., Hunstein W., Reisert P., Kaboth U., Creutzfeldt W. Einfluß oraler Ovulationshemmer auf klinisch-chemische Normalwerte. Dtsch.med.Wschr.94,844-849 (1969)
- <151> Wilbert L., Severidt E., Kallmann L., Hillmer T., Creutzfeldt W. Serum-Enzymaktivitäten und Bromsulfalein Retention unter Ovulationshemmern. Dtsch.med.Wschr.93,2207-2210 (1968)
- <152> Winikoff D. Oral contraceptives and thyroid function tests. Med.J.Aust.55,II,13-18 (1968)
- <153> Wollenweber J., Doenecke P., Greten H., Hild R., Nobbe F., Schmidt F.H., Wagner E. Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Diabetes mellitus, Hypertonie und Übergewicht bei arterieller Verschlusskrankheit. Dtsch.med.Wschr.3,103-107 (1971)

- <154> Wynn V. The metabolic effects of oral contraceptives. Excerpta Medica, Internat. Congress Series No 210, Third Internat. Congr. on Hormonal Steroids, Hamburg, Sept. 1970; Abstract 125
- <155> Wynn V.,
Doar J.W.H. Fasting serum triglyceride and cholesterol levels during oral contraceptive therapy. in: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids. Ed.by Salhanik, Kipnis, Wiele. Plenum Press N.Y., London 1969,p.219
- <156> Wynn V.,
Doar J.W.H.,
Mills G.L. Some effects of oral contraceptives on serum-lipid and lipoprotein levels. Lancet 1966.II,720-723
- <157> Wynn V.,
Doar J.W.H.,
Mills G.L.,
Stokes T. Fasting serum triglyceride, cholesterol, and lipoprotein levels during oral-contraceptive therapy. Lancet 1969 II,756-760
- <158> Ygge J.,
Brody S.,
Korsan-Bengtzen K.,
Nilson L. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving-oral contraceptives. Comparison between treated and untreated women in a longitudinal study. Amer.J.Obstet.Gynec.104,87-98 (1969)
- <159> Ziegler F.J. Nebenwirkungen von oralen Antikonzipientien. Bundesgesundheitsblatt 12,42 (1969)
- <160> Zöllner N. Störungen des Lipidstoffwechsels: Prinzipien der Therapie. Klin.Wschr.45,112 (1967)
- <161> Zöllner N. Klin.Wschr.46,218 (1968)
- <162> Barton G.M.G.,
Freeman P.R.,
Lawson J.P. Oral contraceptives and serum lipids. J.Obstet.Gynaec.Brit.Commonwealth 77, 551-554 (1970)
- <163> Hofman W.-D.,
Renschler H.E. Blutdruckverhalten nach Ovulationshemmern. Zschr.Gebh.Fra.31,159 (1971)
- <164> Walters W.A.W.,
Lim Y.L. Haemodynamic changes in women taking oral contraceptives. J.Obstet.Gynaec.Brit.Commonwealth 77,1007-1012 (1970)

Herr Prof.Dr.med.H.Burger hat mir das Thema dieser Arbeit überlassen. Er hat mich bei ihrer Durchführung und Abfassung stets bereitwillig beraten und betreut. Dafür gilt ihm mein besonderer Dank.

Herrn Prof.Dr.med.J.Zander danke ich für die Übernahme der Mitberichterstattung.

Bei Herrn Dr.med.H.J.Florian, Leiter der Betriebsärztlichen Dienststelle der Firma Siemens, München Hofmannstraße, und den Damen seines Labors bedanke ich mich für die Durchführung der Bestimmungen.

Lebenslauf

Am 5. August 1940 wurde ich in Regensburg geboren. Meine Eltern waren die Eheleute Alois Markl und Maria Markl, geb. Heinrich.

1946 - 1951 besuchte ich in Regensburg die Volksschule.

1951 - 1960 war ich am Humanistischen Gymnasium in Regensburg.

1960 machte ich das Abitur am damaligen Alten Gymnasium Regensburg.

Im Wintersemester 1966/67 immatrikulierte ich mich an der humanmedizinischen Fakultät der Universität München.

Im Herbst 1967 legte ich die naturwissenschaftliche, im Herbst 1969 die ärztliche Vorprüfung ab.

Im Herbst 1972 erwarb ich die Medizinalassistentenberechtigung.

Am 1. Februar 1973 begann ich meine Medizinalassistentenzeit.

